



TESIS DOCTORAL

“Nuevo método no-invasivo para la detección de PEEP intrínseca basado en la cinética del CO₂ espirado”

Presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad
Autónoma De Madrid para la obtención del Grado De Doctor
En Medicina.

Autor: Dña. Sarah Heili Frades
Médico Especialista en Neumología por la Universidad
Autónoma De Madrid

Directores: Dr. D. Germán peces Barba
Dr. D. Fernando Suárez Sipmann

Madrid 2019

A mi familia

RESUMEN

Presentamos un método no invasivo para la determinación del nivel de PEEP-I basado en la dilución *end-tidal* del capnograma volumétrico (etCO₂D) utilizando un sensor de CO₂ con un adaptador modificado y una fuga controlada. Una de las ramas está conectada a un ventilador capaz de mantener una presión espiratoria constante y la otra está abierta a la atmósfera. Si situamos el analizador de CO₂ en el extremo próximo al paciente siempre que la presión final espiratoria del paciente (PEEP-I) sea mayor que la presión proveniente del ventilador se obtendrá un capnograma completo. En cuanto la presión espiratoria del ventilador supere el nivel de PEEP-I del paciente el capnograma se diluirá con gas fresco proveniente del ventilador indicando el punto de presión de PEEP-I¹. Se estudiaron 12 cerdos (25 kg) sometidos a ventilación mecánica bajo anestesia, en los que se indujo PEEP-I mediante la interposición de una resistencia en el extremo proximal del tubo endotraqueal. Los valores de presión, flujo y CO₂ espirado se midieron en la vía aérea. Para la detección del nivel de PEEP-I, el nivel de presión final espiratoria del ventilador se modificó en pasos de 0,2 cmH₂O. Mediante la combinación de diferentes volúmenes corrientes, frecuencias respiratorias, y relaciones I: E se obtuvieron 52 niveles diferentes de PEEP-I (rango 1,8 a 11,7 cmH₂O, Media 8,455± 0,32 cmH₂O). En cada condición experimental el nivel de etCO₂D obtenido se comparó con la PEEP-I medida mediante el método de referencia utilizado, de "oclusión espiratoria". El método etCO₂D fue capaz de detectar cambios en el nivel de PEEP-I de 0,2 cmH₂O. La PEEP-I medida por etCO₂D y la medida de referencia mostraron una buena correlación (R^2 0,80, $p < 0,0001$). Estos resultados mostraron una buena correspondencia con el análisis residual gráfico de Bland-Altman que mostró una exactitud de -0,26 y precisión ±1,96SD (2,23; -2,74) ($P < 0,0001$). Este método podría convertirse en una forma no invasiva y fiable de monitorizar de manera continua la PEEP-I en pacientes en ventilación mecánica.

ABSTRACT

We present a non-invasive method for determining the level of PEEP-I based on the end-tidal dilution of the volumetric capnogram (etCO₂D) using a CO₂sensor with a modified adapter and a controlled leak. One of the branches is connected to a ventilator able to maintain a constant expiratory pressure and the other is open to the atmosphere. If we place the CO₂analyzer at the end of the endo-tracheal tube near the patient as long as the patient's final expiratory pressure (PEEP-I) is greater than the pressure from the ventilator, a full capnogram will be obtained. But if the expiratory pressure of the ventilator exceeds the patient's PEEP-I level, the capnogram will be diluted with fresh gas from the ventilator indicating the pressure point of PEEP-I. Twelve pigs (25 kg) were connected to mechanical ventilation under anesthesia, in which PEEP-I was induced by the interposition of a resistance at the proximal end of the endo-tracheal tube. The values of pressure, flow and exhaled CO₂were measured in the airway. For the detection of the level of PEEP-I, the final expiratory pressure level of the ventilator was modified in 0.2 cmH₂O steps. By combining different tidal volumes, respiratory frequencies, and I: E ratios, 52 different levels of PEEP-I were obtained (range 1.8 to 11.7 cmH₂O, mean 8.455 ± 0.32 cmH₂O). In each experimental condition the level of etCO₂D obtained was compared with the PEEP-I measured by the reference method used, the "expiratory occlusion test". The etCO₂D method was able to detect changes in the level of PEEP-I of 0.2 cmH₂O. The PEEP-I measured by etCO₂D and the reference measure showed a good correlation (R² 0.80, p <0.0001). These results showed a good correspondence with the residual Bland-Altman graphical analysis that showed an accuracy of -0.26 and precision of ± 1.96SD

(2.23; -2.74) ($P < 0.0001$). This method could become a non-invasive and reliable way to continuously monitor PEEP-I in patients with mechanical ventilation.

ÍNDICE

ATP: Trifosfato de Adenosina
PEEP-I: Presión Positiva intrínseca al final de la Espiración
BIPAP: Bilevel Positive Airway Pressure
ClK: Cloruro Potásico
CO₂: Dióxido de Carbono
CPAP: Presión Positiva Continua En La Vía Aérea
CRF: Capacidad Residual Funcional
E: módulo de elasticidad, también llamado módulo de Young
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EtCO₂: End Tidal CO₂
etCO₂D: dilución end-tidal del capnograma
OM: Método de oclusión tele-espiratoria
Pa-ETCO₂/PaCO₂ : Fracción De Espacio Muerto Alveolar
PACO₂: Presión Alveolar De CO₂
PaCO₂: Presión Parcial Arterial De CO₂
PEEP: Presión Positiva Al Final De La Espiración
PEEPi: PEEP Intrínseca (igual que PEEP-I)
PETCO₂: Presión Parcial De CO₂ Espirado Al Final Del Volumen Tidal Del Ciclo
R²: Coeficiente De Determinación
SNT (Signal Norm Testing)
Tau: constante de tiempo
TCAP: Capnografía Temporal
TET: Tubo Endotraqueal
V/Q: Cociente Ventilación Perfusión
VCAP: Capnografía Volumétrica
VCO₂: Volumen Del CO₂ Espirado Por Minuto
VD_{alv}: Espacio Muerto Alveolar
VD_{aw}: Espacio Muerto De Las Vías Aéreas (Anatómico)
VT: Volúmenes Corrientes
VTCO₂br: Cantidad De CO₂ Eliminada En Un Único Ciclo Respiratorio

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a mi familia por encima de todo su ayuda y su paciencia. A Jacques Heili Zimmermann y por extensión a sus padres, mis abuelitos franceses que estarían muy orgullosos de poder estar el día de la lectura de esta tesis. Mi padre me enseñó a hacerme preguntas y me forjó como científico. Su inteligencia y su paciencia nutren cada letra de este texto. Y es por él que he decidido hacerla, porque sólo él me dijo un día “ serás feliz y lo que quieres ser en la vida cuando culmines esta etapa, es un paso que debes dar”.

Mi madre, Estrella frades, que es mi luz, la persona más bella que he conocido, un ángel, y mi mejor e incondicional amiga. Ella me enseñó que con esfuerzo todo se puede lograr. Como así ha demostrado ella a lo largo de su vida, realizándose como persona y ascendiendo al tope de su generación en tiempos muy difíciles, apoyada por mis abuelitos españoles a los que adoro que no están ya aquí pero me guían en cada cosa que hago, y me protegen. A mi madre la quiero, la admiro y la venero, es mi heroína, el espejo en el que me miro. Y cada cada paso que doy, cada gesto y cada gesta se la dedico a ellos dos.

A mis hermanos Sylvia Heili y Daniel Heili que me han acompañado toda esta vida de estudios. Sylvia me enseñó que la vida en sí misma, la que no está en los libros te enseña tantas cosas y tan importantes como el estudio. Es una madre y una amiga ejemplar que siempre ha estado y está cuando más la necesito. Sus hijos son como ella, pequeños seres llenos de alegría, esperanza y cariño. Dani es mi hermano y mi mejor amigo, mi confidente y la verdad si no existiese habría que inventarlo porque es un adulto desde que nació. Su serenidad, su templanza, su capacidad de análisis e introspección me fascinan. Aprendo de él cada vez que le veo. A mis tías españolas y francesas, a todas ellas por su apoyo incondicional. Tengo una familia maravillosa y es mi mayor tesoro.

A Germán Peces Barba, no tengo palabras, es mi mentor y mi maestro. La figura del juramento que un día hice hecha realidad. Él me ha ayudado a crecer y me ha guiado toda mi vida académica como médico. En este sentido todo lo que soy y lo que puedo llegar a ser se lo debo a él y soy consciente. Es una gratitud que asemeja a la de un padre. Le admiro tanto que defraudarle es mi máxima inquietud, simplemente porque tengo la obligación de estar a la altura pues soy plenamente consciente de la confianza que ha depositado en mí. Soy muy afortunada de tenerle a mi lado. Su conocimiento es inagotable e inalcanzable. Gracias Jefe, porque siempre serás mi jefe Germán.

A Fernando Suárez Sipmann, codirector de esta tesis y gran apoyo para llevarla a cabo y publicarla en tiempo. Gran maestro de la medicina crítica con el que me formé ya de residente y aprendí a valorar el sacrificio personal que supone perseguir un sueño y lograrlo. Ambos tenemos en común al pulmón como centro indiscutible de nuestra atención, lo respetamos en la práctica, lo cuidamos y nos fascina navegar por su majestuosa complejidad buscando un puerto donde encontrar conocimiento. Ejemplo de tenacidad, perseverancia y rigor científico el ha ido, a lo largo de los años, probablemente sin saberlo, mostrándome el camino para lograr ser, espero algún día, tan buen investigador como lo es él. A Arnoldo Santos, compañero y amigo. Creo que somos dos almas gemelas solitarias en este camino a veces ingrato del

crecimiento personal como científicos. Pero Ronnie, como le llamamos, le ha demostrado al mundo que es muy grande, autosuficiente, capaz y le admiro profundamente por ello. Es una fuente inagotable de conocimiento al que espero den la oportunidad algún día de compartir sus virtudes y su capacidad porque es gente como él la que necesitamos para avanzar.

A mis compañeros, a todos los que me han acompañado con mayor o menor éxito. De todos he aprendido lecciones, unas veces buenas otras veces duras pero me han hecho crecer como persona. Sin ellos el trabajo no sería igual.

A mi hospital, en el que estoy desde los 21 años de edad. Y en especial al actual equipo de gestión que ha apostado por mi y mis iniciativas, especialmente ayudándome a desarrollar a gran escala la UCIR, mi unidad. Supieron ver el beneficio que le ofrecía a la sociedad y apostaron por ello. Nunca lo olvidaré. A Juan Antonio Álvaro de la Parra, el lo hizo posible y gracias a su confianza miles de pacientes han salido adelante. La historia de la UCIR se mide en términos de vidas salvadas, Juan Antonio es cómplice principal de este hito y además motor fundamental por el que esta tesis verá la luz pues es quien, junto con mi padre me animó a realizarla.

Gracias a todos y a los muchos que olvido o no caben en este escrito. Todos lo saben, Que les quiero.

CONTENIDO DETALLADO

TÍTULO: “Nuevo método no-invasivo para la detección de PEEP intrínseca basado en la cinética del CO2 espirado”

Resumen

Abstract

Agradecimientos

Índice

I INTRODUCCIÓN

1-Atrapamiento aéreo, hiperinsuflación Dinámica y PEEP-I

2-Consecuencias del atrapamiento aéreo

3-Que pacientes se pueden beneficiar de una monitorización de la PEEP-I?

4-La demografía actual y futura exige automatización de procesos

5-Relevancia del estudio

II- ESTADO DEL ARTE

1-PEEP-I en ventilación espontánea y asistida

1-a Generalidades

1-b Influencia del trigger inspiratorio en el trabajo respiratorio debido a
PEEP-I en ventilación asistida

1-c: Influencia de los parámetros de cese inspiratorio en ventilación asistida

1-d Influencia de la PEEP en el control de la PEEP-I e Hiperinsuflación

1-e Medición de la PEEP-I en ventilación asistida

2-PEEP-I en ventilación controlada

3-PEEP-I estática y dinámica

3 a- Generalidades y medición

3 b-Medición del volumen pulmonar

4-Técnicas de monitorización continua de la PEEP-I en la actualidad

5-La capnografía

5 a-Descripción del capnograma

5 b-La capnografía volumétrica

III- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1-Hipótesis

2-Objetivos

IV- MATERIALES Y MÉTODOS

1-Historia natural de la Idea

a-El origen de la idea

b-Consolidación de la idea: Simulación

2-Desarrollo del Dispositivo de Invención

a-Claves de la Invención

b- Descripción del principio del método

3-Componentes necesarios del diseño

4-Procedimiento general de medición

a-Procedimiento de lavado

b- Método de dilución de CO₂

5-Protocolo de estudio

6-Métodos de análisis estadístico

V RESULTADOS

1-Datos de la experimentación

2-Análisis estadístico aplicado a los datos

VI-DISCUSIÓN

1- La simplicidad del método

2 - Población Diana

3 – La futura demografía de nuestras unidades y la automatización

4 – La Heterogeneidad Fractal?

5 – La PEEP-I Dinámica

6 – Las Bondades del modelo

7 – El Bias del Blandt Altman

8 – La Heterogeneidad en la distribución de la ventilación

9 – Análisis del perfil de las diferencias entre PEEP-I OM-Barrido bajo condiciones experimentales de atrapamiento aéreo incremental

10 – Un nuevo método para estimar tendencias en la heterogeneidad del sistema?

11-Trabajar en la PEEP-I dinámica podría reducir la PEEP-I del sistema

12 – Comportamiento del método de Barrido en ventilación espontánea

13-Logros Derivados De La Presente Tesis Doctoral

13-a Publicaciones

13-b Congresos

13-c Recursos Humanos

13-d El Futuro

VII- LIMITACIONES

IX CONCLUSIONES

VIII- FIGURAS Y TABLAS

I - INTRODUCCIÓN

Esta Tesis Doctoral pretende dar solución a un problema que permanece presente en ventilación mecánica. Monitorizar de manera continua y no invasiva el valor de la Presión Positiva al final de la Espiración (PEEP-I). Se presenta el diseño de un nuevo método de monitorizar este valor y la validación en un modelo animal de atrapamiento aéreo en condiciones de ventilación mecánica invasiva y pasiva.

Para ello, como se detallará en adelante, se ha inventado un dispositivo novedoso que pretende detectar esta presión. A lo largo de esta Tesis Doctoral se explicará con detalle el principio del método y el desarrollo del dispositivo para en un segundo tiempo someterlo a validación mediante un procedimiento experimental en animal de gran tamaño.

Con el fin de centrar el problema trataremos inicialmente de explicar el concepto de PEEP-I, sus peculiaridades y relevancia clínica.

1-Atrapamiento aéreo, hiperinsuflación dinámica y PEEP-I

¿Pero a qué nos referimos con PEEP-I? La PEEP-I no es otra cosa que el más fiel reflejo del atrapamiento aéreo pulmonar cuando éste evoluciona a una hiperinsuflación dinámica.

El atrapamiento aéreo aún siendo fisiológico necesita de obstrucción para aparecer. El funcionamiento del sistema respiratorio reside en unos cambios morfológicos inducidos por las variaciones barométricas existentes durante el ciclo respiratorio. Durante la inspiración, tanto la vía de conducción como los espacios aéreos se expanden a causa de la presión negativa generada

intrapleural y ambos tienden al colapso en la fase espiratoria debido a la normalización de esa presión negativa. (Figura 1). Esta dinámica propia del sistema respiratorio en condiciones normales tiene un punto de reposo entre las dos fases, inspiratoria y espiratoria, en la que se alcanza un volumen de equilibrio que viene a denominarse capacidad residual funcional (CRF). Cuando hay una obstrucción o por cualquier razón (como por ejemplo cuando se ventila con tiempos inspiratorios superiores a los espiratorios) que limite el vaciado pulmonar ese volumen de reposo se desplaza a un volumen pulmonar mayor condicionando un aumento de la CRF. En las obstrucciones graves este atrapamiento aéreo puede ocurrir tanto por pérdida de retracción elástica del pulmón como por el cierre precoz de las vías aéreas durante la espiración.

La hiperinsuflación dinámica, es un fenómeno directamente relacionado con el atrapamiento aéreo, como decíamos. Al final de la espiración, en este contexto de obstrucción, existe un desequilibrio entre las fuerzas que tienden a la retracción (bien sea pasiva o activa) y las que favorecían el llenado que eran expansivas y finalmente un volumen superior al esperado en condiciones de reposo queda atrapado. Ese volumen da origen a una presión que es positiva y acontece al final de la espiración (Fig. 2). La PEEP-I (presión positiva al final de la espiración) intrínseca o PEEP-I es este nivel de presión positiva alveolar existente al final de la espiración como consecuencia de esta hiperinsuflación dinámica y del atrapamiento aéreo. Podríamos entonces pensar que siempre que hay atrapamiento aéreo habrá hiperinsuflación y PEEP-I, pero esto no es así. Para que haya hiperinsuflación tienen que darse dos condiciones, por un lado no debe haber tiempo espiratorio suficiente para el vaciado pero además

este atrapamiento debe acontecer de manera aguda. Este aspecto temporal es clave, porque cuando los cambios son discretos y acontecen a lo largo del tiempo la caja torácica puede adoptar cambios de conformación que eviten que se produzca la hiperinsuflación, como sucede en los pacientes enfisematosos en fase estable, pero si ocurre de manera aguda el sistema respiratorio no podrá adaptarse. La caja torácica contiene elementos que pueden modificar su conformación, músculos, ligamentos y cartílagos pueden alargarse, disponen de un “margen” de elasticidad amplio antes de alcanzar el punto crítico de ruptura. Podría así la caja torácica aumentar sus diámetros craneocaudales y horizontales para poder albergar mayor volumen evitando incrementos de presión, aunque como veremos más adelante, estos cambios colocarán en una posición anatómica poco ventajosa a los músculos para el acortamiento, mermando la capacidad de contracción. Por otro lado, si el tiempo de vaciado del pulmón fuera suficiente, aun existiendo atrapamiento aéreo, no se generaría hiperinsuflación dinámica pues el pulmón tendría tiempo de vaciarse. De acuerdo con este concepto podemos concluir que el nivel de presión que genera la hiperinsuflación no tiene por qué ser proporcional al nivel de atrapamiento aéreo. Adicionalmente hay que considerar que existen dos factores adicionales que pueden condicionar que el atrapamiento aéreo aparezca, por un lado está la distensibilidad o compliance del sistema. Si la distensibilidad es baja el atrapamiento será mayor que si es alta porque la constante de tiempo ($\tau = C \times R$) es menor. Estaríamos en el discurso de una caja torácica no modelable, bien porque ya ha alcanzado su máxima capacidad de deformación (por ejemplo ante atrapamientos aéreos de larga evolución), bien sea por su particular rigidez en relación a causas o enfermedades que

afectan a su elasticidad primaria. Por otro lado como mencionábamos el tiempo de instauración, es decir, la velocidad con la que se presenta la enfermedad, es clave para poder atenuar el nivel de PEEP-I¹. En la Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC) por ejemplo de larga evolución (Fig. 2) no es raro encontrar pacientes con cajas torácicas distendidas en un intento evolutivo de compensar una obstrucción cronificada. Con estos cambios anatómicos los sujetos logran un equilibrio que sin embargo, es muy frágil. Estas nuevas configuraciones anatómicas ofrecen escasa respuesta a cambios agudos dado que las fibras musculares de la caja torácica están cercanas al máximo de su capacidad de acortamiento mecánico y el diafragma, principal músculo de la respiración adopta una configuración con desventaja mecánica frente a demandas ventilatorias aumentadas como el ejercicio, la fiebre, la ansiedad, ventilación con tiempo inspiratorio superior al espirado, lesión pulmonar aguda o exacerbación, situaciones todas en las que el paciente desarrollará un empeoramiento funcional añadido creándose un bucle que terminará en una incapacidad progresiva para inspirar (Fig. 2). Vemos también como en ocasiones el nivel de PEEP-I aumenta en una unidades y no en otras, esa diferencia puede obedecer a la propia heterogeneidad del pulmón que es mayor en las regiones gravitacionalmente más desfavorables, como lo son las zonas conocidas como dependientes y que aumenta en condiciones patológicas. En estos casos, observado en su conjunto, el nivel de PEEP-I detectado en la boca supone un promedio de la presión resultado de hallar la media de la que vive en unidades con valores muy diferentes de PEEP-I por la heterogeneidad propia del pulmón, que se acentúa en los casos de enfermedad. Esa heterogeneidad, cuando se observa el conjunto, se ve diluida

y las regiones con más atrapamiento contrarrestan, a nivel de presiones (PEEP-I), aquellas menos o no afectadas minimizando la PEEP-I finalmente. La naturaleza doble, dicotómica, fractal del pulmón es en este sentido de alguna manera protectora, aunque impredecible. Hasta la fecha los modelos matemáticos de predicción del comportamiento global evolutivo del pulmón como una estructura compleja no son deterministas, no siempre es posible obtener una predicción del comportamiento².

También es posible lo contrario, presencia de PEEP-I sin atrapamiento acompañante. Un buen ejemplo son las condiciones de ejercicio³ físico intenso, en que la reducción del tiempo espiratorio puede llegar a mermar el vaciado. En general esto no ocurre, como veremos más adelante, porque el paciente aumenta el volumen de gas que participa en la respiración. En casos extremos sin embargo el volumen de reposo se desplaza a regiones más altas de la curva Presión Volumen. También vemos este fenómeno en respuesta a una PEEP extrínseca⁴ impuesta en un paciente sin PEEP-I, para vencer esta situación también el volumen de reposo se desplaza a regiones más altas de la curva. Finalmente en pacientes con EPOC, con mucha frecuencia la prensa abdominal se contrae activamente para lograr el vaciado del pulmón y aumenta la presión abdominal aumentando la PEEP-I por la acción de los músculos abdominales durante esta fase espiratoria⁵. Por tanto, aunque la obstrucción es potencialmente la causa principal de atrapamiento aéreo no necesariamente siempre implica hiperinsuflación dinámica. Si el sujeto tiene limitación al flujo aéreo pero dispone del tiempo suficiente para vaciar su pulmón no aumentará al volumen tele-espiratorio aunque exista limitación al flujo aéreo⁶.

2-Consecuencias del atrapamiento aéreo

El trabajo respiratorio es una de las consecuencias más importantes que acontecen en estos pacientes. El aumento del volumen pulmonar produce tres efectos:

-Por un lado consigue que la configuración anatómica se altere y ciertos músculos anclados a las paredes óseas, como el diafragma, o los músculos intercostales adquieran configuraciones anatómicas desfavorables para la contracción. Por ejemplo el diafragma pierde el ángulo de su zona de aposición y su capacidad de expandir las costillas inferiores. Así se reduce el desplazamiento caudal de su cúpula, no se despliegan las costillas inferiores y finalmente se da un movimiento paradójico de hundimiento de estas costillas en inspiración que se conoce como signo de Hoover⁷.

-Por otro lado cuando el volumen es menor, el radio de los bronquios también lo es, y si observamos la ecuación de Poiseulle:

$$\frac{8nl}{\pi r^4} = Resistencias$$

Donde n es la viscosidad, l la longitud del bronquio, y r el radio de este que rige las resistencias, este valor, ubicado en el denominador hará que las resistencias aumenten (más aún porque el radio en esta ecuación en el denominador va afectado de la cuarta potencia). Además al estar distendido el tejido por el atrapamiento aéreo, la presión elástica que debe generar para vaciarse es muy importante, porque la distensibilidad del tejido a volúmenes altos también se reduce. Este microambiente de alta distensión y baja

distensibilidad es muy desfavorable y aumenta enormemente la carga mecánica del vaciado.

-En tercer lugar, la presencia de PEEP-I por si misma induce un retraso en la siguiente inspiración, se trataría del tiempo necesario para despresurizar el tórax desde este incremento de presión hasta la siguiente presión negativa intratorácica que permita la entrada de aire. Para que el aire entre en el pulmón necesariamente la presión debe ser inferior a la atmosférica o la existente en la mascarilla o tubo endotraqueal de un respirador con un determinado nivel de presión. Si al final de la espiración esa presión residente es positiva el sujeto tendrá que hacer un sobreesfuerzo por anularla despresurizando su tórax. Y esto sólo puede conseguirse mediante un trabajo respiratorio adicional de contracción de los músculos de la caja torácica para aumentando su continente bajar la presión dentro de este sistema. Este hecho cobra una singular importancia en los pacientes que están sometidos a ventilación mecánica asistida porque, como veremos más adelante, no sólo deben hacer un esfuerzo para anular esta PEEP de final de espiración sino que deben además generar un esfuerzo adicional para activar el sensor de flujo inspiratorio del respirador al que están acoplados, hablaremos de ello más adelante. En los pacientes con EPOC el esfuerzo inspiratorio estimado necesario para respirar puede llegar a alcanzar hasta el 47% del esfuerzo inspitario para llegar al umbral de detección del impulso respiratorio por parte del ventilador⁸. Este fenómeno mecánico, secundario a la PEEP-I que genera el atrapamiento aéreo debe ser identificado y compensado en el respirador ofreciendo un nivel adecuado de PEEP externa que iguale la “nueva presión atmosférica” inducida por el respirador con esta PEEP-I para reducir el esfuerzo respiratorio y facilitar así la adaptación a la

ventilación asistida, invasiva o no invasiva, y asegurar el éxito de este tratamiento. Precisamente, la presente tesis doctoral propone un nuevo método, sencillo y no invasivo, para detectar y cuantificar y así poder compensar esta PEEP-I de manera continua algo que consideramos clínicamente relevante.

Otra consecuencia posible es que al final de la espiración la presión positiva sea tan alta que se reduzca el retorno venoso. Este hecho en ventilación espontánea es raro. Esto es así porque cuando el sujeto quiera hacer la siguiente inspiración (el drive respiratorio en ventilación espontánea está preservado) el esfuerzo inspiratorio impuesto será de tal magnitud que la despresurización del tórax secundaria aliviará esta sobrepresión positiva corrigiendo este temido efecto hemodinámico llegando incluso a poder incrementar este retorno venoso antes que a disminuirlo y siendo mayor el riesgo de cor pulmonale por aumento de la postcarga del ventrículo derecho que el riesgo de reducción del retorno venoso⁷. En ventilación asistida se minimiza el esfuerzo inspiratorio, que a efectos hemodinámicos, resultaba como explicábamos ser protectora, y en ventilación controlada desaparece esa protección, por lo que se pueden ver afectadas tanto la pre como la postcarga teniendo así la PEEP-I un efecto deletéreo circulatorio significativo y relevante⁹.

3-Que pacientes se pueden beneficiar de la monitorización de la PEEP-I?

El atrapamiento aéreo es una complicación frecuente en las unidades de cuidados intensivos o de intermedios. Su aparición por un mecanismo asociado a los parámetros elegidos de ventilación es una realidad como pone de

manifiesto este estudio donde determinados cambios en los parámetros a veces poco importantes condicionan modificaciones y a veces apariciones de una PEEP-I que fisiológicamente no hubiera existido primariamente. Debemos además recordar que la Ventilación no Invasiva se ha impuesto en el manejo de las agudizaciones de los enfermos obstructivos. Pero de la sincronización paciente respirador depende principalmente el éxito de la técnica y un buen manejo de la PEEP-I con un buen nivel de PEEP externa es clave para el control de la enfermedad. Se evitan asincronías como el esfuerzo ineficaz que conducen al rechazo o intolerancia de la VNI por parte del paciente.

Pero el atrapamiento inducido por la enfermedad es mucho más frecuente y además cambiante y poco predecible.

Debemos así ahora valorar la población que atendemos en las unidades de cuidados intensivos. Una de las entidades además del asma bronquial que se asocia a PEEP-I es la EPOC y su prevalencia es cada vez mayor debido a la longevidad y a la historia de tabaquismo. Muchos de los pacientes que terminan intubados y ventilados en nuestras unidades de cuidados intensivos tienen de fondo una EPOC diagnosticada formalmente o no.

La EPOC es una de las enfermedades más frecuentes en nuestro entorno y su peso en el sistema sanitario, muy importante, en particular en las exacerbaciones, que requieren ingreso hospitalario^{10,11,12}.

Su frecuencia actual en España según el estudio EPI-SCAN¹³ está cifrada en 4.5% (95% CI 2.4–6.6%), pero esta cifra está infra estimada y según datos no publicados del estudio EPI-SCAN II pero presentados al congreso SEPAR (Sociedad española de neumología y Cirugía Torácica) del año 2018 la prevalencia de la enfermedad se acercaría al 12,4% (hombres 16,9% y mujeres

9,5%) y se incrementaría con la edad hasta un máximo de 33,6% en hombres y del 23,2% en mujeres a los 80 años. En la población mundial se quedaría sin diagnosticar en aproximadamente el 50% de quienes la padecen¹⁴.

En España, se conoce el infra diagnóstico cifrado actualmente en un 73%¹⁵. De nuevo datos no publicados del estudio Epi-scan II pero presentados al congreso SEPAR (Sociedad española de neumología y Cirugía Torácica) del año 2018 indican que hay ya un incremento del infradiagnóstico hasta un 81,7% (88,2% en mujeres y 76% en hombres). En Madrid el número de pacientes con EPOC está estimado en 147 287 sujetos y se espera un incremento en los próximos años⁴⁷. Datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria de 2005 indican que la EPOC supone de forma global, el 9,3% del total de altas hospitalarias por enfermedades del aparato respiratorio en mujeres y el 28,2% en varones, siendo en estos últimos la principal causa de alta hospitalaria por enfermedad del aparato respiratorio en el grupo entre 55 y 89 años, alcanzando el 6,5% de todas las altas hospitalarias y el 42,5% de todas las altas relacionadas con enfermedades del aparato respiratorio¹⁶. Globalmente, los gastos totales asociados a la EPOC equivalen al 0,2% del Producto Interior Bruto español¹⁷. Los costes oscilan entre 675-775 millones de euros anuales y los costes sanitarios directos de la atención a los sujetos con EPOC alcanzan la cifra de 234 millones de euros anuales para todo el Estado español¹⁸.

4-La demografía actual y futura exige automatización de procesos

A escala mundial se aprecia un problema de singular importancia. Los gobiernos de los diferentes países están poniendo de manifiesto una realidad

incontestable. Según la Revisión de 2006 de Naciones Unidas en su versión española, se espera que la población mundial aumente en 2.500 millones de habitantes en los próximos 43 años, por lo que pasaremos de los actuales 6.700 millones a 9.200 millones en 2050. Este incremento sería equivalente al total de población que había en el mundo en 1950. Este incremento al que hacemos referencia además tendrá una connotación de envejecimiento. La población aumentará pero será una población anciana y esto se debe a que la natalidad se reduce a la vez que aumenta la esperanza de vida debido a los avances médicos y sistemas de provisión sanitaria y programas de prevención. En España este hecho será aún más palpable dado nuestro ejemplar sistema de salud que ya es públicamente uno de los que mayor esperanza de vida promueve. Entre 2005 y 2050, la mitad del aumento de la población mundial se deberá al aumento de la población de 60 o más años de edad, mientras que el número de niños sufrirá una ligera disminución. Por otra parte, en las regiones más desarrolladas, se prevé la casi duplicación de la población de 60 años o más (de 245 millones en 2005 a 406 millones en 2050), mientras que la de menos de 60 años seguramente descenderá (de 971 millones en 2005 a 839 millones en 2050)¹⁹.

Estos cambios poblacionales, aunque no parezca a priori existir una relación impactarán en el número de sujetos conectados a un respirador. Así pues la necesidad de soporte ventilatorio de los sujetos adultos con afecciones respiratorias están ya en crecimiento exponencial siendo las previsiones que se tripliquen hacia 2030 ²⁰. Por otro lado, en los Estados Unidos se estima una carencia también de perfil exponencial (Figura 34) en la formación de especialistas en medicina intensiva y neumólogos capacitados para atender

esta demanda²¹. La demanda en los EEUU se estima en un incremento de 250,000 casos/año en 2000 a los 605,898 casos por año en 2020, lo que a nivel económico representa un crecimiento desde los 16 Billones de dólares/año de 2003 a unos 60 Billones de dólares/año en 2020²².

5-Relevancia del estudio

Por las alteraciones funcionales, mecánicas y hemodinámicas referidas es muy importante conocer el valor de esta presión pues se pueden contrarrestar estos efectos precisamente aplicando una presión de fin de espiración externa (PEEP) en el respirador que sea igual o discretamente inferior a la PEEP-I.

Conocer el valor de la PEEP-I es posible como se describirá más adelante, pero los métodos actualmente disponibles son invasivos y en cualquier caso ofrecen un valor estático en un instante dado. La PEEP-I es sin embargo una manifestación cambiante, tanto, como los cambios aerodinámicos muy heterogéneos en la pequeña vía aérea que sufre un pulmón afecto de obstrucción.

Esta tesis pretende demostrar, a través de un dispositivo novedoso, que se puede monitorizar esta PEEP-I de manera no invasiva, respiración a respiración y por lo tanto abriendo una puerta a la automatización en la detección continua y corrección de la PEEP-I en sujetos sometidos a ventilación mecánica invasiva controlada.

Para ello se describirá en un primer momento las fases del desarrollo del dispositivo inventado que fue objeto de **Patente Nacional con como Inventores (por orden de firma): Peces-Barba romero G, Heili Frades S.,**

Rodríguez Nieto MJ, Suarez Sipmann F. Título: Dispositivo De Medición No Invasiva Del Valor De Presión Positiva Intratorácica Intrínseca Existente Al Final De La Espiración. Número De Solicitud: 200501163 País De Prioridad: España. Fecha de prioridad: 13-05-2006. Adicionalmente los resultados de esta tesis doctoral han sido publicados en una revista internacional de amplio impacto ubicada en el primer cuartil. **Heili-Frades S, Suarez-Sipmann F, Santos A, Carballosa MP, Naya-Prieto A, Castilla-Reparaz C, Rodriguez-Nieto MJ, González-Mangado N, Peces-Barba G. Continuous monitoring of intrinsic PEEP based on expired CO₂ kinetics: an experimental validation study. Crit Care. 2019 May 29;23(1):192. doi: 10.1186/s13054-019-2430-9.**

En un segundo tiempo se planteará el esquema experimental seguido para su validación en animales grandes.

Antes de abordar el diseño y validación del dispositivo que permitirá detectar de manera no invasiva y en tiempo real la PEEP-I pasamos a describir el

“ Estado del Arte” actual sobre este tema.

II - ESTADO DEL ARTE

1-PEEP-I en ventilación espontánea o asistida

1-a Generalidades

La PEEP-I puede existir tanto en ventilación espontánea como en ventilación asistida²³. Los mecanismos que la generan incluyen un incremento de la constante de tiempo para la espiración pasiva del sistema respiratorio o un tiempo espiratorio excesivamente corto, que puede acontecer en situaciones de frecuencias respiratorias excesivamente rápidas y/o en presencia de una limitación al flujo espiratorio. Como comentábamos previamente, la hiperinsuflación dinámica y la PEEP-I pueden tener consecuencias hemodinámicas, pero es infrecuente en respiración espontánea y poco probable en ventilación asistida pues en ambos casos se negativiza la presión pleural en cada inicio de inspiración. Esto es así en ventilación espontánea porque no hay nada que contrarreste la PEEP-I, y existiendo una presión positiva tele espiratoria el aire no puede acceder al pulmón pues no se dan las condiciones necesarias que implican que la presión atmosférica sea inferior a la presión intratorácica. La presión atmosférica siendo considerada por convención de valor cero, necesariamente la presión intratorácica al inicio de la inspiración debe ser negativa. Dado que la PEEP-I lo impide, el paciente debe hacer un esfuerzo inspiratorio para despresurizar y así negativizar esa presión. Esto vence finalmente a la PEEP-I permitiendo la entrada de aire al pulmón a costa de este esfuerzo respiratorio y minimiza así la potencial limitación al retorno venoso que tiene una presión positiva en la caja torácica. La ventilación asistida en presencia de PEEP minimiza sino total, parcialmente la PEEP-I

disminuyendo este esfuerzo. Siempre que la PEEP externa del respirador esté correctamente ajustada, esto es, compensando la PEEP-I. No obstante necesita realizar el paciente cierta despresurización para activar el *trigger* inspiratorio del respirador (sensor de inicio de flujo del respirador). Por lo tanto, en este supuesto, las consecuencias de la PEEP-I más importantes serán, no tanto las relativas a la hemodinámica cardiopulmonar, sino las relativas al incremento del trabajo respiratorio a que da lugar esa necesaria despresurización del tórax que acontece en sujetos con PEEP-I en ventilación espontánea y asistida, Figura 3.

En conclusión, la PEEP-I supone una carga de trabajo para el sistema respiratorio. En pacientes con EPOC esta es la carga más importante del trabajo respiratorio que se desarrolla en la inspiración. Adicionalmente puede dificultar la adaptación a la Ventilación no invasiva (VNI), es causa de fracaso de esta técnica, dificulta el destete de la VM, da lugar a asincronías y discomfort, aumenta el riesgo de barotrauma y si se añade un mal manejo ventilatorio puede inducir un chock obstructivo.

1-b Influencia del *trigger* inspiratorio en el trabajo respiratorio debido a PEEP-I en ventilación asistida

En ventilación asistida uno podría pensar que programando un *trigger* inspiratorio muy sensible este trabajo debería de reducirse o neutralizarse si la PEEP externa además está bien ajustada. Esto parece intuitivamente lógico pues el trigger inspiratorio es el parámetro que en términos de presión o de

flujo da lugar a la detección del esfuerzo por parte del respirador y permite la inspiración. Estos sistemas se basan en la detección de pequeñas caídas de presión en relación a la línea base (trigger de presión) o la presencia de pequeños flujos inspiratorios respecto del “Bias flow” basal (Trigger de flujo). Lamentablemente hacer más sensibles los trigger reduce en muy poca medida el trabajo respiratorio, esto se debe a que estos trigger necesitan detectar cambios de presión o de flujo y por tanto antes de que esto ocurra la PEEP-I debe ser contrarrestada para que puedan producirse estos cambios de presión (en un circuito cerrado) o iniciarse flujos inspiratorios (en un sistema abierto)²⁴. La consecuencia inmediata de esto es que en presencia de PEEP-I el esfuerzo inspiratorio se inicia durante la espiración (Fig. 4). Por tanto el ajuste fino del trigger inspiratorio no anula el esfuerzo, aunque lo minimiza respecto de un trigger poco sensible. El ajuste es fundamental para evitar la asincronia y para minimizar el esfuerzo que el paciente invierte en activar el ciclo respiratorio. Hoy en día el trigger se ajusta al mínimo que evite el auto disparo.

1-c: Influencia de los parámetros de cese inspiratorio en ventilación asistida

Cuando se analiza si algún otro parámetro aparte el trigger inspiratorio puede contrarrestar los efectos de la PEEP-I en ventilación asistida inmediatamente surge el concepto de frecuencia respiratoria libre. Es de suponer que el sujeto ajustará su frecuencia respiratoria para optimizar y alargar la fase espiratoria y en consecuencia favorecer el vaciado, pero los parámetros que restan por

programar, trigger espiratorio o tiempo inspiratorio, si se programan por encima del tiempo inspiratorio neuromecánico del enfermo, empeorarán la hiperinsuflación ²⁵ y ese tiempo no se conoce, siendo propio de las características mecánicas globales del sujeto. Nuestro grupo ha identificado un método ²⁶ para precisamente en ventilación controlada, donde el trigger espiratorio se rige por un tiempo fijo, poder encontrar el tiempo neuromecánico del paciente y así evitar este desajuste. Dicho procedimiento, conocido como “Procedimiento de Barrido” debería realizarse siempre en ventilación controlada y en la migración a control de los modos asistidos.

1-d Influencia de la PEEP en el control de la PEEP-I e Hiperinsuflación

En un intento de buscar como contrarrestar la PEEP-I uno podría preguntarse si la aplicación de una PEEP externa podría funcionar. En términos de trabajo respiratorio en ventilación asistida y también controlada en efecto lo consigue. Esto es así porque minimiza la diferencia entre la presión alveolar y la presión de la vía aérea proximal al respirador. Por tanto, en efecto el trabajo respiratorio debido a la PEEP-I se ve minimizado sobre todo en aquellos pacientes con EPOC con elevados niveles de PEEP-I^{27, 28}. Pero, aunque la PEEP externa reduce la PEEP-I en ningún caso reduce la hiperinsuflación. El nivel de hiperinsuflación dinámica no se ve reducido, y si la PEEP externa se titula por encima de la PEEP-I podría incluso incrementarse. Y este último efecto es muy deletéreo para el sujeto porque pone en desventaja mecánica a la musculatura y en este supuesto si puede incrementarse de manera notoria no sólo el trabajo respiratorio, sino aparecer compromiso hemodinámico al reducir el retorno venoso y aumentar las resistencias anterógradas cardiacas

(la postcarga cardíaca) además de baro traumatismo al sobre distender unidades que están al límite de su capacidad de llenado crítico. Este escenario es conocido y acontece cuando la PEEP externa supera el 80% del valor de la media estática de la PEEP-I²⁹. Es por este motivo que titular la PEEP externa en base al valor de la PEEP-I es muy recomendable. Lamentablemente medir la PEEP-I en un sujeto en ventilación espontánea o asistida es mucho más complicado que en un sujeto en ventilación mecánica pasiva controlada.

1-e Medición de la PEEP-I en ventilación asistida

En sujetos en ventilación espontánea o asistida no es posible utilizar el método de oclusión para determinar la PEEP-I, método “Patrón Oro” utilizado en ventilación controlada como comentaremos más adelante. No sería posible determinar que parte de esta medición obedece a la activación de los músculos espiratorios utilizados casi universalmente en los sujetos obstructivos con PEEP-I³⁰. La única manera de determinar esta presión es midiendo la caída en la presión esofágica que acontece antes de que el flujo se convierta en inspiratorio, y así sustraer la parte debida a la actividad de los músculos espiratorios gracias a una señal de registro de la presión gástrica. El razonamiento es el siguiente: cualquier incremento en la presión abdominal que acontece durante la espiración es transmitido al espacio intratorácico y aumenta la presión alveolar.

La PEEP-I se mide entonces desde la caída brusca de presión en la señal de presión esofágica hasta que el flujo empieza a ser positivo. Parte de esta caída se debe a la relajación de los músculos espiratorios. Esa parte debe ser

sustraída de la señal de presión esofágica para determinar la PEEP-I debida sólo a hiperinsuflación. Para ello hay 2 posibilidades:

1-sustraer el ascenso de la presión gástrica que ocurrió en la espiración previa¹⁶.

2-sustraer el descenso concomitante de la presión gástrica al inicio del esfuerzo³¹.

Dado que la corrección de la PEEP-I respecto del esfuerzo de los músculos espiratorios no se ha usado en grandes estudios, por la dificultad técnica inherente a la colocación de la sonda naso-esófago-gástrica necesaria y la interpretación de las curvas, uno puede interpretar que la PEEP-I hasta la fecha ha estado sobreestimada. Esto es más cierto aún si se usan sondas con balón esofágico único. Estas mediciones precisan insertar una sonda nasogástrica como comentamos provista de un balón esofágico y otro gástrico, no son sencillas de colocar, son invasivas y actualmente están en desuso relegadas al campo de la investigación.

2-PEEP-I en ventilación controlada

Un pulmón aislado tenderá a la retracción hasta que eventualmente todo el contenido de aire sea eliminado. En contraste, cuando la caja torácica está abierta tiende a expandirse más allá de la capacidad residual funcional. Por lo tanto en un sujeto relajado, con la boca abierta y sin flujo de aire en el interior,

como por ejemplo al final de la espiración o de la inspiración, el retroceso elástico de los pulmones se equilibra exactamente con la expansión de la caja torácica.

Los movimientos del pulmón son enteramente pasivos, resultado de fuerzas externas a los pulmones. En el caso de la respiración espontánea esas fuerzas externas son los músculos respiratorios, sin embargo en ventilación artificial, responde al gradiente de presión entre la vía aérea y el entorno.

El patrón de respuesta por parte de los pulmones está gobernado por la impedancia física del sistema respiratorio. Esta impedancia, tiene numerosos orígenes. En general se denominan resistencias a los condicionantes de esta impedancia y tienden a distinguirse entre resistencias elásticas e inelásticas.

Las primeras se relacionan con las resistencias propias, por un lado, del tejido pulmonar y de la caja torácica y por otro lado con las resistencias que resultan de las fuerzas que viven en la interfaz entre el gas y el líquido alveolar. En esta región el surfactante pulmonar tiende a la retracción y reduccionismo espacial.

Las segundas, las conocidas como inelásticas se asocian a las resistencias resultantes de la fricción del flujo de gas en las paredes de las vías aéreas, la resistencia tisular visco-elástica que depende de la deformación propia de los tejidos y finalmente la inercia asociada al movimiento de gas y de tejido.

En términos de energía, el trabajo mecánico que se genera para vencer la resistencia elástica y que se produzca la deformación de los tejidos en la fase inspiratoria se acumula como una energía potencial, necesaria para la espiración tanto durante la respiración espontánea como artificial.

En el caso de las resistencias inelásticas, el trabajo desarrollado en vencer la resistencia a la fricción se disipa en forma de calor y pérdida energética.

Durante la espiración pasiva, las fuerzas elásticas del sistema respiratorio son las fuerzas dominantes y pueden describirse mediante una relación entre el volumen pulmonar y la presión de retracción elástica del sistema respiratorio. Cuanto más bajas sean las fuerzas elásticas (rigidez) o cuanto mayor sean las fuerzas resistivas (resistencia) mayor tiempo necesitará el sistema para espirar el volumen tidal inspirado.

Si imaginamos un modelo de compartimento simple del pulmón donde sólo hay una complianza y una resistencia el volumen en cualquier momento dado durante la espiración puede describirse mediante una ecuación mono exponencial de la forma $V = V_0 - V e^{-kt}$, donde k es la constante de tiempo de la ecuación y representa el producto de la resistencia y la complianza, V_0 es el volumen al final de la espiración.

En la practica la constante de tiempo es el tiempo que requieren los pulmones para vaciarse. Por lo tanto, el vaciado pulmonar en condiciones pasivas depende enteramente de la resistencia y complianza (elastancia). Si por alguna razón se interrumpe el vaciado quedaría un volumen superior al conocido como volumen de relajación o capacidad residual funcional (CRF). Ese volumen extra da lugar a una presión real nueva, positiva. Por lo tanto, la presión alveolar al final de la espiración supera el valor de cero (cero es la presión atmosférica por convención). La presencia de una presión alveolar superior a la atmosférica o a la PEEP externa aplicada (que sería la nueva presión de referencia del respirador) representa la PEEP-I.

Con respecto al comportamiento de las resistencias, que , como indicamos, son parte fundamental de la constante de tiempo del sistema respiratorio, son las

relaciones o vínculos estrechos, anatómicos y fisiológicos existentes entre el sistema de conducción y el parénquima pulmonar las que condicionan que, como se explicaba anteriormente (Ley de Poiseuille) ,durante el proceso de inflación el radio de las vías de conducción aumente reduciéndose las resistencias y que sin embargo aumentan de manera muy significativa durante la espiración ³². Esto puede verse fácilmente en la curva de flujo espiratorio como un súbito cambio en la pendiente del trazado (Figura 5) cambiando el trazado de un perfil mono exponencial, en bi-exponencial. En algunos pacientes, la imposición de PEEP externa funciona como un stent que permite trasladar el punto de cierre hacia volúmenes pulmonares menores (llegando en algunos casos a adquirir nuevamente un perfil mono exponencial).

Si el tiempo espiratorio es suficiente la curva de flujo espirada alcanzará el valor de zero o el de la PEEP externa elegida. Pero cualquier interrupción en este proceso cambiará bruscamente el perfil de la curva que se verá interferida por la siguiente inspiración. En otras palabras, la siguiente inspiración acontecerá en fase espiratoria y la línea espiratoria de flujo no alcanzará el valor de flujo zero (Figura 6). Como el respirador no puede generar flujo hacia el paciente mientras la presión de apertura de la vía aérea exceda la presión alveolar de fin de espiración, una manera de medir la PEEP-I es determinar precisamente la presión de la vía aérea exactamente en el momento de inicio del flujo inspiratorio. Por tanto, si ocluimos el puerto espiratorio exactamente al final de la espiración la presión alveolar y la presión de apertura de la vía aérea se equilibrarán y podrá medirse la PEEP-I en ese instante (Figura 7). Si el paciente está completamente relajado esta presión va a representar la media

de la presión alveolar al final de la espiración. No obstante, tenemos que considerar que el pulmón enfermo no lo está de manera homogénea.

La afectación obstructiva es parcheada, en unas regiones pulmonares no habrá obstrucción y en otras el fenómeno será muy intenso, en ocasiones incluso debido a las anomalías de la pared de las pequeñas vías aéreas la presión que les rodea puede superar la presión en estos conductos que finalmente colapsan. Por tanto, la constante de tiempo que analizábamos en un modelo simplista puede alargarse mucho. Su valor, en cualquier caso, aunque numérico y vulgar, simplista desde todos los ángulos, traduce una complejidad de relaciones entre estructuras y fuerzas de una complejidad difícilmente abordable. En un modelo teórico con una resistencia de $10 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ y una complianza del $100 \text{ ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$ ($0,1 \text{ l} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$) la constante de tiempo sería de 1 segundo y por tanto serían necesarios al menos 3 segundos para asegurar que no se produzca PEEP-I pues se precisan 3 constantes de tiempo para vaciar el 96% del volumen inspirado. En un escenario real, heterogéneo el tiempo puede ser mayor. De hecho, en la oclusión el plateau estable se suele obtener en 1 segundo, pero en estos pacientes es preciso esperar varios segundos hasta obtener una medición de PEEP-I estable y real, entre 5 y 8 segundos. Ese es el tiempo de la complejidad. Y esta presión de oclusión no estará homogéneamente presente en todo el pulmón, sino que representará un promedio de todas las presiones de todas las regiones.

Habitualmente la diferencia entre la presión de oclusión de fin de espiración menos la PEEP externa es lo que se conoce como PEEP-I estática y la presión

de oclusión medida es la PEEP total. La PEEP externa reduce la PEEP-I estática cuando se ajusta correctamente. La hiperinsuflación dinámica depende de la PEEP total y la PEEP externa si está por debajo de la PEEP-I no la afecta o puede empeorarla si la supera, Figura 7.

3-PEEP-I estática y dinámica

3 a- Generalidades y medición

Cuando respiramos normalmente los pulmones alcanzan su equilibrio en lo que hemos denominado capacidad residual funcional (FRC), esto lo hemos explicado anteriormente. Esta capacidad se asocia a un volumen que denominamos volumen pulmonar tele espiratorio (EELV)³³. Este momento del ciclo representa la situación reposo de la musculatura respiratoria y el equilibrio entre las presiones de retracción elástica del pulmón y de la caja torácica³⁴. En ese instante y sólo en ese, existe un equilibrio perfecto. Este volumen fisiológico también se denomina volumen de relajación (Vr)³⁵. Pero en todas las formas de EPOC, con independencia de su gravedad³⁶ dado que existe obstrucción o tendencia al colapso de las vías aéreas, existirá volumen atrapado que no pudo vaciarse y por tanto este volumen, que no es otro que el EELV, aumentará. Conceptualmente esto es sinónimo de atrapamiento aéreo. Que este último de lugar o no al fenómeno de hiperinsuflación dinámica depende de diversos mecanismos que ya se han comentado anteriormente. Otra manera de conceptualizar esto es decir que habrá un aumento del volumen residual (RV) o del cociente RV/capacidad pulmonar total ([TLC] *total lung capacity*). Ambos parámetros fisiológicos derivados de la pletismografía

pueden describir este aire atrapado. Pero hay que tener cuidado cuando se menciona uno u otro. Un aumento del RV siempre origina un incremento de la FRC, pero un aumento del cociente RV/TLC puede reflejar un aumento del RV o una disminución de la TLC. Por ello, cuando hablemos de atrapamiento aéreo nos estamos refiriendo a un aumento de la RV. El equivalente funcional de la hiperinsuflación dinámica sería la elevación de la FRC o del EELV sobre su valor de referencia³⁷. Esta es la aproximación conceptual que todo neumólogo debe realizar cuando analiza los estudios funcionales de los pacientes.

A su vez, la hiperinsuflación se suele dividir en estática y dinámica. La primera es más frecuente en pacientes con enfisema²² por la pérdida de retracción elástica del tejido que modifica la relación entre el volumen pulmonar y la presión de distensión (curva presión-volumen)³⁸, de tal modo que para compensar la retracción elástica de la caja torácica los pulmones necesitan aumentar la FRC (Figura 8). En estos casos el paciente empieza a inspirar antes de que se haya vaciado el sistema y esto ocurre en cada respiración quedando aire atrapado, por tanto el EELV se establece a una PEEP, antes de que la espiración pueda llegar al V_r .

La hiperinsuflación dinámica depende enteramente del flujo espiratorio y del tiempo de que se dispone para espirar. En sujetos normales el flujo suele ser suficiente para evitar el atrapamiento incluso en condiciones de ejercicio máximo en que el tiempo espiratorio se ve reducido. En estos casos aumenta la frecuencia respiratoria (causa potencial del acortamiento del tiempo espiratorio) pero aumenta también el volumen corriente por lo que el EELV no

aumenta y puede incluso reducirse. En los sujetos con EPOC la obstrucción de las vías aéreas limita el flujo espiratorio y cuando la demanda aumenta el volumen minuto, el incremento de la frecuencia respiratoria acorta el tiempo de vaciado siendo imposible evitar el atrapamiento. Estos enfermos, si respiran a frecuencias bajas podrían evitarlo pero están tan al límite de sus capacidades que cualquier aumento de esta frecuencia (como consecuencia de ejercicio, fiebre, ansiedad...) va a provocar que el sistema atrape aire. Los enfermos con obstrucción parten de un EELV elevado, por la hiperinsuflación, pero éste todavía aumenta más durante el ejercicio³⁹. Cuando tienen una obstrucción grave ni siquiera una frecuencia respiratoria baja resulta protectora y conviven con el atrapamiento aéreo modificando con el tiempo su anatomía para evitar el temido estado de hiperinsuflación dinámica.

Así pues, la hiperinsuflación dinámica dependerá del grado de afectación del flujo aéreo y de la frecuencia respiratoria. Por tanto, esta hiperinsuflación puede aumentar durante las exacerbaciones y reducirse en períodos de reposo en fase estable. Al ser reversible, se convierte en diana terapéutica de los tratamientos broncodilatadores que año tras año va perfeccionando la industria farmacéutica a nivel mundial. Porque mundial es el alcance de esta patología como veremos..

Por otra parte, en los pacientes con EPOC, la hiperinsuflación mantiene una mejor relación con la disnea, limitación al ejercicio e hipoventilación alveolar que la obstrucción al flujo aéreo, evaluada a través del FEV_1 ⁴⁰.

La observación de un vaciado incompleto en las curvas de flujo espiratorio como vimos en la figura 6, el hecho de que no alcance el flujo espiratorio el

valor de zero (figura 7) o PEEP programada es la señal de que existe una hiperinsuflación dinámica en sujetos con ventilación pasiva. La presencia de flujo al final de la espiración indica que la presión alveolar supera la presión atmosférica en ZEEP (Zero PEEP) o la PEEP externa impuesta. Cuando la medimos mediante el método de oclusión lo que medimos es la PEEP-I estática. Cuando la inferimos de la observación simultánea de las curvas de flujo y presión lo que medimos es la PEEP-I dinámica. La PEEP-I estática es superior a la PEEP-I dinámica⁴¹. La diferencia se debe a que la PEEP-I dinámica representa la presión al final de espiración de las unidades pulmonares con una constante de tiempo más corta y espiración rápida, cuando otras unidades con constantes de tiempo más larga aún se están vaciando⁴²⁻⁴³ (Figura 9). La PEEP-I medida mediante la maniobra de oclusión por si misma permite que se equilibren diferentes unidades con diferentes PEEP-I regionales, y el valor que se obtiene tras 2-3 segundos de oclusión al final de la espiración es el valor promedio de equilibrio (Figura 10). Se deduce inmediatamente de este hecho que la PEEP-I estática siempre será igual o mayor a la dinámica. Esto es así porque la PEEP-I estática representa un promedio y la dinámica el menor de los valores, aquel que nos permite respirar. La PEEP-I estática , en otras palabras, es una idealización artificial creada por nosotros para tratar de entender que pasa a nivel global, la dinámica es lo que explica la cinética pulmonar, la esencia de la respiración y porqué no, una diana terapéutica.

3b-Medición del volumen pulmonar

El aumento del volumen pulmonar debido a una PEEP externa aplicada o a la propia hiperinsuflación pulmonar puede también medirse en sujetos en ventilación mecánica pasiva, desconectándolos del respirador al final de una espiración en condiciones de relajación muscular o prolongando el tiempo espiratorio hasta la FRC. En FRC, si se reconecta al paciente al respirador esto causa el efecto contrario: el volumen inspirado V_t será mayor que el V_t exhalado hasta que el volumen pulmonar se estabilice. En ausencia de PEEP externa aplicada, el aire atrapado por encima de la FRC corresponde al incremento en el volumen pulmonar al final de la espiración debida a hiperinsuflación dinámica. En presencia de una PEEP externa, el volumen pulmonar al final de la espiración sobre la FRC corresponde a la suma del volumen pulmonar al final de la espiración debido a hiperinsuflación dinámica y al incremento de volumen pulmonar inducido por la PEEP aplicada (Figura 11).

4-Técnicas de monitorización continua de la PEEP-I en la actualidad

Queda por tanto claro que para medir la PEEP-I estática se precisan maniobras de oclusión, maniobras que alteran la mecánica respiratoria y que ofrecen un valor promedio en un instante dado. No sería posible monitorizar en tiempo real este valor pues esto obligaría a hacer continuamente oclusiones en el respirador que perdería su función esencial: ventilar.

¿La pregunta es, se puede monitorizar la PEEP-I dinámica de manera continua sin interferir o alterar la dinámica ventilatoria global del enfermo? Porque como hemos mencionado, esta es la responsable última de que respiremos, nuestra diana real.

Hay una aproximación, mediante el Ajuste De Mínimos Cuadrados⁴⁴⁻⁴⁵ que fue prometedora, aunque finalmente no ha cristalizado. Este procedimiento correlaciona correctamente con los métodos tradicionales, pero no se usa en la actualidad. Los problemas más importantes de esta técnica son que computa los datos durante un breve periodo de tiempo, usualmente un ciclo respiratorio único. Si el inicio de la inspiración y el final de la espiración no son detectados con una precisión exquisita los resultados serán erróneos⁴⁶. Hay que considerar que en un sujeto en ventilación mecánica controlada es más sencillo medir la PEEP-I que en un sujeto en ventilación asistida. No obstante, se han detectado asincronías entre paciente y respirador, debidas a la presencia de PEEP-I, que también acontecen en sujetos en ventilación controlada. Estas asincronías alteran profundamente esta medición.

El problema fundamental sin embargo fue el modelo matemático pues pretende simplificar un sistema respiratorio nada lineal, sino profundamente heterogéneo y complejo (máxime en el sujeto enfermo) y analizarlo en términos de un algoritmo matemático monocompartimental asumiendo que la mecánica del sistema respiratorio se comporta como un solo compartimiento. Sin embargo, en el paciente crítico con lesión pulmonar, la mecánica respiratoria es más compleja y caprichosa; sobre todo las resistencias y la elastancia no son lineales⁴⁷, es un sistema multicompartimental. En esencia, este método implica un error cuya magnitud dependerá de las características del paciente. En él se mide la elasticidad y las resistencias mediante el método de los mínimos cuadrados y utiliza un modelo con un solo compartimiento formado por un componente resistivo y otro elástico: $P(t) = E \times V(t) + R \times V'(t) + P_0$ donde la presión es la variable dependiente $[P(t)]$, y el flujo $[V'(t)]$ y el volumen $[V(t)]$ son

las variables independientes. P0 es la presión en la que comienza la integración del flujo y, por tanto, representa la PEEP-I dinámica. En el modelo se incluye el ciclo respiratorio completo y se obtiene el valor promedio de todos los ciclos respiratorios incluidos en el tiempo de registro cuyo coeficiente de determinación (R2) debe ser superior a 0,9. Pese a los resultados iniciales prometedores, una vez se aplicó en ensayos clínicos los resultados no fueron los esperados⁴⁸.

Recientemente, se ha introducido una plataforma ⁴⁹ para la detección automática de la PEEP-I basada en la señal de flujo disponible en la mayoría de los ventiladores mecánicos recientes. Los algoritmos de detección se desarrollan sobre la base de sólidas pruebas de hipótesis no paramétricas que no requieren información previa sobre la distribución de la señal. Estos algoritmos investigan la ausencia de llegada a flujo zero en la curva espiratoria de los pacientes. En particular, se proponen dos detectores: uno está basado en SNT (Signal Norm Testing) y el otro es una extensión de SNT en un marco secuencial. La evaluación del rendimiento se llevó a cabo en un análogo del sistema respiratorio (simulador) y ex vivo en varias curvas de pacientes adquiridas retrospectivamente. Lamentablemente esta plataforma nunca ha sido validada en humanos o animales.

Recientemente también, un estudio ha evaluado si la actividad eléctrica de la señal del diafragma (EAdi) se puede usar con seguridad para estimar la PEEP-I en pacientes sometidos a ventilación con presión controlada y ventilación asistida con ajuste neural (NAVA). Los trazados se analizaron para medir la

PEEP-I "dinámica" (disminución de la presión esofágica para generar flujo inspiratorio) como patrón oro, y basaron sus cálculos en la diferencia entre los valores de auto-EAdi (valor EAdi al inicio del flujo inspiratorio) e IDEAdi (retardo inspiratorio entre el inicio de EAdi y el flujo inspiratorio). Incluso si este estudio en diez sujetos demostró eficacia en la detección y posterior control de la PEEP-I, el problema es nuevamente la necesidad de colocar una sonda nasogástrica (catéter Edi)⁵⁰. El problema de la invasividad, en este caso, le resta impacto.

Por tanto, en la actualidad en ventilación espontánea o asistida la determinación de la PEEP-I mediante sonda esofágica es la única manera real de determinar este parámetro. La medición es compleja, técnicamente invasiva y necesariamente debe evaluarse a distancia del evento, off-line. En ningún caso permite una monitorización en línea de la PEEP-I, que en este caso corresponde a la dinámica, no siendo posible evaluar la estática pues esto implica una pausa en el sistema y la sobreestimación de la PEEP-I, dado que no se puede inferir cuanta presión procede de la activación de la musculatura en sujetos no relajados.

En ventilación controlada el único método posible es la técnica de oclusión y en consecuencia sólo estimamos la PEEP-I estática. De nuevo la monitorización continua en tiempo real no es posible pues esta técnica interfiere con la ventilación pues obliga a pausas secuenciales. El método de la observación de las curvas de presión y flujo y el análisis del cambio de presión al inicio del flujo que en ventilación controlada corresponde a la PEEP-I dinámica sin alterar la mecánica, es posible, pero de nuevo debe ser analizada a distancia del evento

pues precisa de la detenida observación de dos curvas que no son más que representaciones gráficas a escala del movimiento de la masa de aire, con sus lógicas imprecisiones al presentarse en gráficos. Las aproximaciones mediante algoritmos matemáticos no han sido validadas. El método de los mínimos cuadrados que pretendía una monitorización en tiempo real de la PEEP-I dinámica no ha resultado exitoso. El SNT alerta de la presencia de PEEP-I pero no la cuantifica y el EAdi supone de nuevo la introducción de una sonda nasogástrica.

Por tanto, en ventilación espontánea asistida o controlada, detectar la PEEP-I es posible, pero en un instante dado.

Si consideramos que de esta medición se infiere la programación de la PEEP externa con intención de ventilar correctamente al paciente y conociendo la complejidad del sistema respiratorio uno puede concluir que seguimos en el siglo XXI sin un método adecuado de monitoreo y ajuste continuo para contrarrestar los efectos deletéreos de esta presión patológica en los pulmones de nuestros enfermos, que por otro lado evoluciona en el tiempo por su propia naturaleza, por la medicación y es heterogénea a nivel espacial y en la escala temporal cambiante. Tanto es así que en algunas entidades (como el asma agudo grave de riesgo vital y la exacerbación grave de la EPOC en sujetos en ventilación mecánica controlada) dada la inexactitud de los valores o la oscilación no detectable de las medidas se prefiere asumiendo muchos riesgos no usar PEEP externa en un intento de evitar la situación no predecible actualmente de que en algún momento la PEEP externa pueda superar la intrínseca⁵¹⁻⁵². Esto es así porque en estos estudios fue la presión de oclusión

la maniobra utilizada para determinar la PEEP-I. Si bien sabemos que el valor que ofrece es un valor promedio y por tanto al aplicarse una PEEP externa 2 cmH₂O inferior a este valor necesariamente, salvo que ese valor de 2 sea precisamente la presión de oclusión, algunas unidades se verán sometidas a una PEEP externa superior a su PEEP-I, incrementándose el volumen pulmonar y riesgo de barotrauma. Estos efectos son más intensos en ventilación controlada pues una inspiración activa no participa en la despresurización del tórax. Sobre este concepto se desarrollará la idea principal de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el método que se presenta en esta tesis doctoral pudiera resultar ser protector para el pulmón.

Por otro lado, cuando se puede medir la PEEP-I, por los métodos referidos anteriormente, uno debe considerar si el valor que medimos refleja el valor de la PEEP-I real, aunque sea en ese instante del sujeto. Como ya hemos comentado, la PEEP-I dinámica es por definición inferior a la estática. Pero ambas pueden estar infra estimando el valor real, no sólo porque la primera representa la mínima PEEP-I a partir de la cual hay entrada de flujo y la segunda ser un modesto promedio de una serie de valores heterogéneos, sino que debemos en sí misma considerar esta heterogeneidad en detalle.

Todas las mediciones de atrapamiento aéreo anteriormente citadas asumen que las vías aéreas están en permanente comunicación con la vía aérea proximal a lo largo de la espiración pues presión, flujo o volumen no pueden medirse en vías aéreas que no estén interconectadas con la principal. Pero la realidad es que no siempre todas las vías aéreas están comunicadas con la vía aérea principal, por ejemplo, en el asma agudo grave. Y así se ha constatado

que en muchas ocasiones hay una cantidad de PEEP-I oculta que no se puede medir⁵³. Por tanto, globalmente detectamos la PEEP-I de manera discreta y no continua y está el valor infra estimado.

Que la PEEP externa supere la PEEP-I en ventilación controlada sabemos se relaciona con hipotensión y barotrauma entre los que destacan el Neumotórax, neumomediastino y enfisema peribronquial⁵⁴.

De alguna manera esto protege al clínico pues tras la medición programará como está indicado la PEEP externa sensiblemente por debajo de la PEEP-I medida, pero esto puede no compensar correctamente el problema mecánico y dada la variabilidad, complejidad y heterogeneidad del sistema respiratorio no puede asegurarse que en algún momento la supere.

Y es que el pulmón es un órgano extremadamente complejo, su geometría fractal⁵⁵ hace que estímulos iniciales negativos puedan tener una propagación espacial y temporal exponencial y los cambios pueden ser bruscos y notorios. Por este motivo, por las consecuencias que puede tener esta presión es muy importante lograr un método sencillo y fiable que permita su monitorización continua.

La presente Tesis Doctoral demostrará cómo mediante un dispositivo simple y no invasivo podemos ser capaces de detectar la PEEP-I dinámica respiración a respiración en un sujeto en ventilación controlada. El dispositivo que proponemos incluye el uso de la capnografía para lograr nuestros objetivos.

A continuación, presentaremos brevemente las virtudes y limitaciones de este accesorio dedicado al análisis de dióxido de carbono (CO₂) espirado.

5-La capnografía

La capnografía es el registro gráfico del CO_2 en el aire espirado. Con este dispositivo lo que estamos monitorizando en realidad es la “ventilación” dado que este es el único proceso fisiológico que cursa con una eliminación continua de CO_2 . Por tanto, este dispositivo, tan frecuentemente trivializado, veremos que es de los pocos instrumentos que hemos creado que tiene una aproximación real al concepto de ventilación alveolar con lo que esto implica.

Sin embargo cuando analizamos la ventilación como proceso, este está afectado por dos subprocesos muy importantes, por un lado tenemos el metabolismo que depende de la producción celular de CO_2 y por otro lado su transporte por el torrente sanguíneo hasta el pulmón (perfusión). Estos tres factores (ventilación, perfusión y metabolismo) influirán siempre en la medida del valor final espirado de CO_2 (End Tidal CO_2 o EtCO_2 en adelante). Por tanto la capnografía, dispositivo extremadamente sencillo, de bajo coste y que no produce invasividad ninguna está albergando en su lectura los parámetros más importantes de la respiración como mecanismo fisiológico. La relación entre ventilación, metabolismo y perfusión es muy estrecha. Tanto es así que si dos de estas tres variables permanecen estables, la tercera podría ser evaluada de manera directa. Por ejemplo si la ventilación y la perfusión son estables, la capnografía podría ofrecernos datos muy exactos acerca del metabolismo de un individuo o de igual manera si el metabolismo y la ventilación son estables, cualquier alteración de la perfusión puede ser investigada con precisión. Quizás estas relaciones están en el origen de un nuevo auge de esta técnica

en todo el mundo. El método que se propone en esta tesis se basa en esta técnica por lo que recordaremos brevemente su principio de funcionamiento.

5 a-Descripción del capnograma

El capnograma temporal (figura 12) se representa en un gráfico cartesiano donde tenemos en el eje vertical la presión parcial del CO₂ (en mmHg) y en el eje horizontal el tiempo (en segundos). Siempre presenta 4 fases que vamos a describir a continuación.

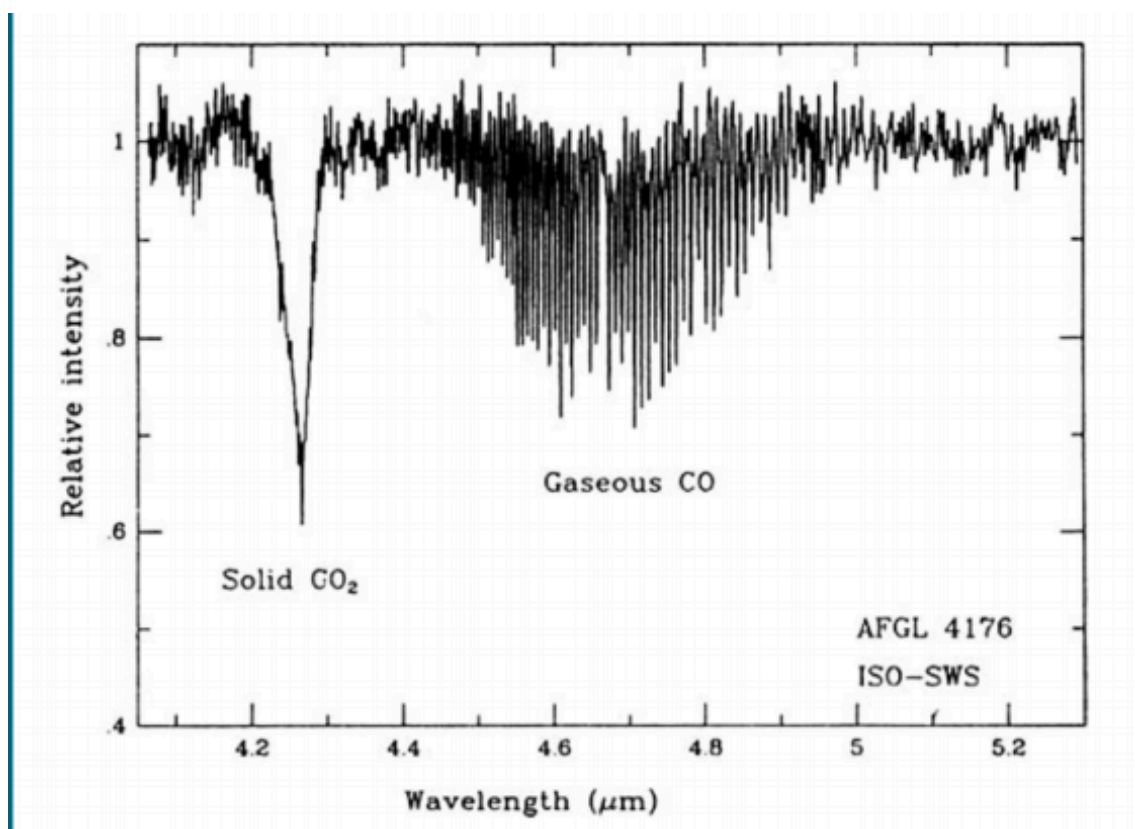
Las 4 fases del capnograma:

1. Fase I: período comprendido entre el final de la inspiración y el comienzo de la siguiente espiración (fig. 12, A-B), es el periodo durante el cual se ventila el espacio muerto. En esta fase la presión parcial de CO₂ es la ambiental que el capnógrafo asocia al valor cero, esto se conoce como “autocero”.
2. Fase II: importante y rápida subida de CO₂ por la eliminación de CO₂ que anidaba en el espacio muerto mezclado con el CO₂ alveolar (fig. 12, B-C).
3. Fase III: o meseta alveolar (fig. 12, C-D): es la eliminación del CO₂ procedente ya sólo de los alvéolos, aquí el ascenso es lento hasta alcanzar la máxima presión parcial de CO₂ (fig. 12, punto D). La pendiente de esta fase es siempre positiva y representa las diferentes constantes de tiempo de los alveolos que se están vaciando y el flujo constante de CO₂ desde los capilares pulmonares. La meseta alveolar de un gas inerte sólo reflejará la distribución de la ventilación no la difusión del gas. El valor de esta presión parcial de CO₂ cuando se alcanza el final de la espiración es el denominado EtCO₂ (en inglés, end-tidal CO₂).

4. Fase IV: la presión parcial de CO_2 decrece bruscamente al inicio de la inspiración (fig. 12, D-E)⁵⁶ pues gas fresco nuevo entra en el sistema y “resetea” las medidas.

La capnografía puede no referenciarse al tiempo, “capnografía temporal” que es la que acabamos de describir, sino al volumen espirado en cada respiración, así este proceder se conoce como “capnografía volumétrica”⁵⁷. Como veremos más adelante se prefiere este último aunque implica un mayor coste del dispositivo.

Los capnógrafos funcionan mediante técnicas espectroscópicas que se basan en la emisión y absorción de radiación infrarroja a una longitud de onda determinada ($4,26 \mu\text{m}$) que es la longitud de onda que absorbe el gas CO_2 .



Este gas tras absorber esta onda cambia su nivel de energía (produciéndose la rotación de la molécula) y para volver a sus estado de reposo emite fotones con una longitud de onda que es captada por un fotodetector.

Esta maniobra está basada en los niveles de energía atómicos y moleculares descrita a principios de siglo.

TABLE 25. THE PERIODIC SYSTEM*

1	1s	H 1	He 2																
2	2s	Li 3	Be 4																
	2p	B C N O F Ne 5 6 7 8 9 10																	
3	3s	Na 11	Mg 12																
	3p	Al Si P S Cl Ar 13 14 15 16 17 18																	
4	4s	K 19	Ca 20																
	3d	Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30																	
	4p	Ga Ge As Se Br Kr 31 32 33 34 35 36																	
5	5s	Rb 37	Sr 38																
	4f	Y Zr Nb Mo Tc Ru Rh Pd Ag Cd 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48																	
	5p	In Sn Sb Te I Xe 49 50 51 52 53 54																	
6	6s	Cs 55	Ba 56																
	4f	La Ce Pr Nd Pm Sm Eu Gd Tb Dy Ho Er Tm Yb 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70																	
	5d	Lu Hf Ta W Re Os Ir Pt Au Hg 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80																	
	6p	Tl Pb Bi Po At Rn 81 82 83 84 85 86																	
7	7s	Fr 87	Ra 88																
	5f	Ac Th Pa U Np Pu Am Cm 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102																	
	6d	103																	

*This arrangement is by Catalán. The electrons indicated in column two that are connected by braces have approximately the same binding energy. Consequently, for some elements one type of electron is present over another in the actual configuration, as for example, Cr, Cu, Pd, La, Ac, Th.

Hay tres problemas que condicionan la medida del CO₂, por un lado la calidad del rayo infrarrojo, que debe ser de longitud de onda cercana a 4,26 μ m y por otro lado está la exactitud del foto detector y el volumen de muestra necesario para realizar el proceso. Cuando debutó la técnica no era específica y se detectaban además del CO₂ otros gases anestésicos y oxígeno (O₂) que afectaban la pureza de la medición. A principios del siglo XX este dispositivo sólo podía usarse en pacientes intubados porque el capnógrafo como dispositivo sólo podía ponerse en línea con estructuras tubulares como el tubo endotraqueal. Por lo tanto sólo estaba presente en las unidades de cuidados intensivos y en anestesia, en los quirófanos basicamente. Estas imprecisiones

obligaban a hacer correcciones para obtener el CO₂ real y, para ello, necesitaban de un volumen de muestra que imposibilitaba su uso en pacientes no intubados porque en estos pacientes despiertos los volúmenes corrientes (VT) son en general variables. Tampoco podían usarse en pediatría porque los niños tienen VT en general muy reducidos y paradójicamente no era útil utilizar la capnografía en pacientes críticos pediátricos porque casi universalmente estos presentan altas frecuencias respiratorias y VT pequeños, un perfil respiratorio patológico conocido como rapid shallow breathing.

Los monitores de capnografía actuales han superado todos estos inconvenientes⁵⁸ afortunadamente y la innovación ha resuelto estos aspectos técnicos.

Existen en el mercado dos tipos de capnógrafos según donde se coloca el sensor de CO₂: de flujo principal (o mainstream en inglés) y lateral (sidestream). Los de flujo principal, miden el CO₂ directamente en la vía aérea, estando el sensor colocado en el tubo Endotraqueal (TET), y por ello se adaptaban sólo a pacientes intubados pero la lectura se alteraba a menudo por secreciones, requiriendo calibraciones y recambios frecuentes del dispositivo. Después, se desarrollaron los de flujo lateral, en que el sensor se ubica dentro del monitor y la medición del CO₂ se hace por medio de mínimos volúmenes de muestra aspirada de la vía aérea de forma continua, tanto en el paciente intubado como en el no intubado pero tiene casi más problemas que el de flujo principal por el condensado, las gotas y burbujas que invaden la línea, la absorción de una cantidad de gas, problemático en niños pequeños y el retraso en llevar la muestra hasta el sensor que requiere de compensación y correcciones no siempre óptimas.

Estos capnógrafos son muy fiables, no requieren calibraciones, necesitan una revisión cada 1-2 años, lo que los hace idóneos para su uso en el medio intra y extra hospitalario. En nuestro experimento utilizamos un capnógrafo volumétrico de tipo mainstream (Figura 13) pero se podría usar un capnógrafo temporal sin ningún problema porque el valor que interesa es el EtCO₂ y este lo miden los dos capnógrafos (Temporal y Volumétrico) con idéntica precisión para el tema que nos ocupa.

5 b-La capnografía volumétrica

Frente a la capnografía temporal (TCAP) la capnografía volumétrica (VCAP) integra la señal de tiempo y volumen espirado y por tanto ofrece la concentración espirada de CO₂ respecto del volumen tidal espirado de cada ciclo. La VCAP ofrece mucha y más precisa información acerca de la cinética del CO₂. En el capnograma basado en el tiempo, el gradiente de la pendiente de la fase III suele ser menos pronunciado porque un volumen menor de gases espirados (aproximadamente el último 15%) ocupa la mitad del tiempo disponible para la expiración, de modo que un cambio similar en el CO₂ se distribuye en un mayor período de tiempo.

Las fases del capnograma volumétrico son similares a las del capnograma temporal, pero contienen más información. (Figura 14)

Figura 14 Imagen (a)

Fase I: Contiene la porción final de CO₂ procedente de la inspiración previa que todavía reside en las vías aéreas de conducción proximales, por tanto como comentábamos previamente es el gas residual en el espacio muerto.

Fase II: está pendiente (SII) se caracteriza por la aparición de un gas enriquecido en CO_2 alveolar.

Fase III: Esta pendiente (SIII) se crea exclusivamente del gas procedente del compartimento alveolar. La pendiente es siempre positiva y refleja las diferentes constantes de tiempo de los alveolos que se están vaciando y el flujo constante de CO_2 desde los capilares pulmonares.

El área sombreada de la curva representa la cantidad de CO_2 eliminada en un único ciclo respiratorio ($\text{VTCO}_{2\text{br}}$)

Figura 14 Imagen (b)

La porción media de la fase II (Punto negro) marca la interfaz “vía aérea-alveolo” (A) que separa el “compartimento vía aérea” del “compartimento alveolar” que se caracterizan por un transporte convectivo y difusivo respectivamente. Este punto también divide el volumen tidal en un espacio muerto de las vías aéreas (anatómico) (V_{Daw}) y un espacio muerto alveolar (V_{Talv}).

Las pendientes de las fases II (SII) y III (SIII) están determinadas por la distribución de la ventilación en los pulmones⁵⁹⁻⁶⁰. SIII está íntimamente relacionada con la relación ventilación perfusión, y en el contexto adecuado, puede ser la clave para entender la heterogeneidad de la ventilación y de la perfusión pulmonar y su relación, el cociente ventilación perfusión (V/Q)⁶¹.

El volumen del CO_2 espirado puede expresarse por ciclo respiratorio ($\text{VTCO}_{2\text{br}}$) o por minuto (VCO_2). En la capnografía volumétrica se utiliza la primera expresión.

Bajo condiciones ventilatorias estables y constantes, es un indicador muy sensible de los cambios en el flujo sanguíneo⁶² y con la contribución del valor

de la presión parcial de CO_2 espirado al final del volumen tidal del ciclo (PET CO_2) puede además detectar cambios en el gasto cardiaco o predecir la respuesta al aporte de volumen intravascular⁶³.

Pero sin duda su gran aportación en términos de ventilación se debe a que es un excelente indicador de la eficiencia de la ventilación pues refleja el área de intercambio. De esta manera, el colapso alveolar y el reclutamiento generan cambios en el área alveolo-capilar de intercambio y dan lugar a la disminución y aumento respectivamente del $\text{VTCO}_{2\text{br}}$ ⁶⁴. Todo ello puede utilizarse para titular correctamente la PEEP externa para el reclutamiento pulmonar cuando hay colapso de las zonas dependientes⁶⁵.

Respecto del valor del PET CO_2 se le ha atribuido falsamente la bondad de ser equivalente a la presión parcial arterial de CO_2 (PaCO_2) y a la presión alveolar de CO_2 (PACO_2). Estas simplificaciones se aplican tanto a la capnografía temporal como a la volumétrica y por su mayor facilidad de adquisición el PET CO_2 de la capnografía temporal se utiliza en este sentido para predecir la PaCO_2 y estudiar el espacio muerto. No son lo mismo y las imprecisiones son importantes. La pendiente de la fase III de la capnografía volumétrica es más fiable que la temporal, aunque también está sometida a errores debidos al mezclado venoso. Parámetros derivados, como la relación $\text{Pa-ETCO}_2/\text{PaCO}_2$ también conocida como la Fracción de espacio muerto alveolar tienen sin embargo, valor diagnóstico por ejemplo para la embolia pulmonar sobre todo si se asocia al D-Dimero⁶⁶.

Como se apreciará más delante de todos los recursos que nos ofrece la capnografía nuestro método precisa de una porción bien definida de la última parte del capnograma algo presente tanto en la VCap como en la TCap, por lo

que para nuestro estudio y en la práctica cualquiera de los dos podrían utilizarse. Esto es importante desde un punto de vista de costes. No obstante aprovechamos para insistir en el hecho de que la capnografía volumétrica además de ofrecer este valor para el análisis de la PEEP-I nos ofrece mucha más información de valor muy significativo en ventilación mecánica controlada por lo que creemos firmemente que su uso debiera generalizarse y los neumólogos e intensivistas, con vocación de fisiólogo o sin ella no deberían obviar la ejemplar información que puede extraerse de este dispositivo .

III HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1-Hipotesis

En un sistema abierto, como el que se propone en esta tesis:

La parte final de la fase III del capnograma temporal o volumétrico puede verse diluido por la aplicación de una PEEP externa en pacientes con PEEP-I.

La dilución de la parte final de la fase III del capnograma acontece cuando el nivel de PEEP externa supera a la PEEP-I.

La dilución de la parte final del capnograma acontece cuando el nivel de PEEP externa es muy aproximado a la PEEP-I dinámica.

2-Objetivos

1-Demostrar mediante el nuevo dispositivo aquí propuesto que la dilución del capnograma en su fase final (ETCO₂) mediante la aplicación de una PEEP externa permite cuantificar el nivel de PEEP-I dinámica del sujeto.

2- Demostrar que el método de oclusión respiratoria y el método de dilución dan valores similares siendo por tanto intercambiables en pacientes ventilados de forma pasiva.

3-Demostrar que las diferencias existentes entre el método de oclusión respiratoria y el método de dilución pueden albergar información acerca de la distribución de la ventilación

IV MATERIALES Y METODOS

1-Historia natural de la Idea

a-El origen de la idea.

Durante el año 2004 realizamos una observación. Nuestros equipos de ventilación no invasiva para tratar a nuestros enfermos con EPOC disponían de una tubuladura única y un puerto de fuga colocado entre la mascarilla y el tubo. Cuando colocamos un capnógrafo en línea entre la mascarilla y la fuga apreciamos que la pendiente y el EtCO₂ del capnograma variaban dependiendo de la PEEP que utilizábamos. Con PEEP bajas obteníamos un capnograma completo y regular cuando el paciente estaba adaptado y pasaba a un modo controlado y al aumentar la PEEP para mejorar la mecánica respiratoria el *end Tidal* desaparecía y el capnograma se curvaba desapareciendo su morfología habitual y llegando prácticamente a desaparecer con PEEP altas. Esta relación entre la PEEP y la morfología del capnograma nos hizo sospechar que quizás la combinación de ambas señales podía permitirnos titular mejor la PEEP externa en nuestro respirador. (Figura 15)

Aquella observación permaneció presente durante la elaboración de la presente Tesis Doctoral . Para aclararlo analizamos entonces una prueba en simulador.

b-Consolidación de la idea: Simulación

En el año 1995 un artículo⁶⁷ puso de manifiesto las diferencias en la presión y volumen al final de la espiración en unidades pulmonares con distintas constantes de tiempo. La idea subyacente se basaba en que la aplicación de PEEP y el mantenimiento del aumento de la presión media de las vías respiratorias (MAP) se asociaba con una mejor oxigenación en el síndrome de dificultad respiratoria en adultos. Por aquellos años se había dirigido la atención hacia la elevación del MAP mediante el establecimiento de PEEP-I cuando se ventilaba al paciente con una relación inversa inspiratoria/espiratoria en oposición a la PEEP aplicada externa que utilizamos hoy en día. Se teorizó que la distribución de FRC y la presión pulmonar al final de la espiración (EEP de *“end-expiratory pressure”*) de las distintas unidades pulmonares serían diferentes cuando se establecieran niveles iguales de PEEP aplicando PEEP externa o produciendo PEEP-I por este método. Para demostrarlo usaron un modelo de pulmón de cuatro unidades teniendo cada unidad una constante de tiempo (Tau) diferente. Aplicaron niveles iguales de PEEP (relación I: E 1: 3) y PEEP-I (relación I: E 3: 1) y evaluaron la unidad pulmonar local de EEP y el volumen pulmonar espiratorio final (EELV de *“end-expiratory lung volume”*).

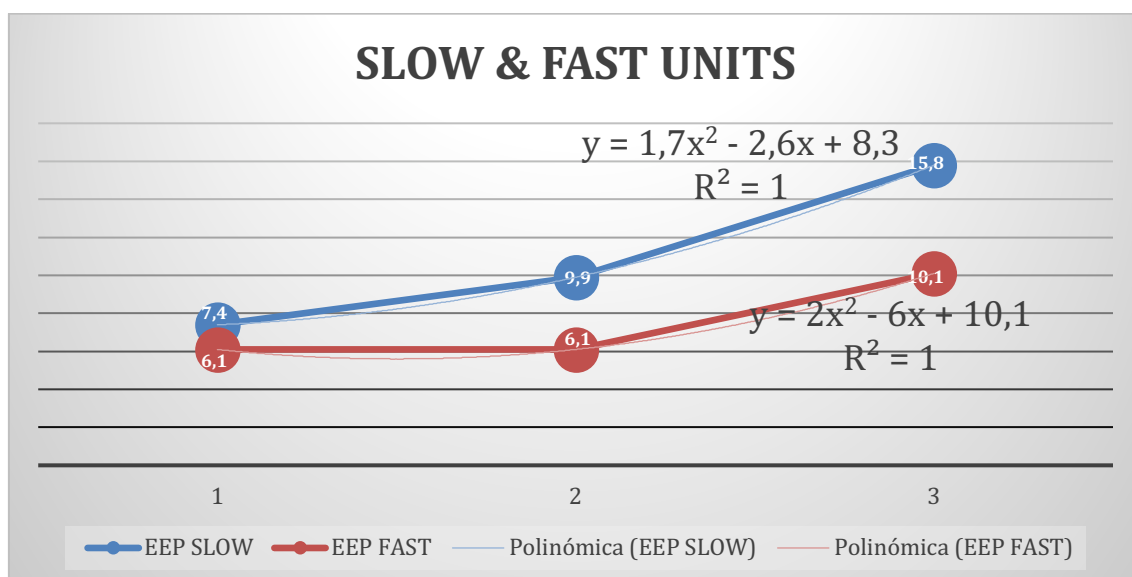
Este trabajo está comparando dos maneras de medir la PEEP-I. Una estática, mediante la pausa de oclusión y otra dinámica cuando se analizan las unidades de manera independiente, momento en que para evaluarla se utilizaron las curvas de presión volumen sin parar el sistema. Este trabajo permite ver con claridad que estas PEEP-I no son iguales, la primera es un promedio de las

que se encuentran en cada unidad como ya avanzaba Lluís Blanch²⁹. La Figura 16 esquematiza la simulación que se llevó a cabo y asocia un subanálisis que hemos realizado.

En este subanálisis, y utilizando los datos de este artículo⁵⁴, hemos querido analizar los resultados utilizando los datos que se ofrecen de presión de final de espiración en cada unidad siendo representados por curvas.

	PRESIÓN	PRESIÓN	PRESIÓN
Oclusión	6,7	8,6	12,7
EEP SLOW	7,4	9,9	15,8
EEP FAST	6,1	6,1	10,1

EEP Slow: unidades de vaciado lento, EEP Fast Unidades de vaciado rápido



En ordenadas presiones en las unidades en cmH₂O. En abcisas 1,2 y 3 se corresponden con maniobras que inducen atrapamiento aéreo incremental.

Las curvas representan la adaptación a los cambios que produce el atrapamiento aéreo incremental de estas dos unidades y como vemos divergen. Matemáticamente esa divergencia creciente con la PEEP-I inducida se puede explicar primero, por el hecho de que la integral de la diferencia de ambas es diferente de zero, como se demuestra:

$$\int_0^3 [1,7x^2 - 2,6x + 8,3] - [2x^2 - 6x + 10,1] dx \neq 0$$

$$\int_0^3 [1,7x^2 - 2,6x + 8,3] - [2x^2 - 6x + 10,1] dx = 7,5$$

Por otro lado la existencia de un ángulo entre las dos tangentes a un punto x común demuestra la dispersión de ambas rectas y por ende sus curvas tangenciales.

La ecuación de la recta tangente de una recta tiene una inclinación m cuyo módulo es la derivada en ese punto.

La forma de la ecuación de la recta es de la forma $y - y_0 = m(x - x_0)$

Ecuación 1: $1,7x^2 - 2,6x + 8,3$

Derivada: $3,4x - 2,6$

$M_1 = 4,2$ en el punto $x = 2$

Recta tangente 1 para $(x; y=2; 9,9)$ $y = 4,2x - 1,5$

Ecuación 2: $2x^2 - 6x + 10,1$

Derivada: $4x - 6$

$M_2 = 2$ en el punto $x = 2$

Recta tangente 2 para $(x; y=2; 6,1)$ $y = 2x + 2,1$

El Angulo entre dos rectas que se cruzan explica necesariamente la dispersión de las curvas: Se llama ángulo de dos rectas al menor de los ángulos

que forman éstas. Se pueden obtener a partir de sus rectas paralelas al eje OY

$$Tg = \left| \frac{m_2 - m_1}{1 + m_2 * m_1} \right|$$

Donde m es equivalente al coeficiente m hallado previamente.

Si $m_1 = 4,2$ e $m_2 = 2$ entonces

$$Tg \alpha = (-0,23) = |0,23|$$

El Angulo entre las dos tangentes

En trigonometría, la Arco tangente se define como la función inversa de la tangente de un ángulo.

su significado geométrico es el arco.

Por tanto

$$\text{Arco-tangente } \alpha = \text{Arctan } |0,23| = \arctan 0.23 = \tan^{-1} 0.23 = \mathbf{12^\circ 57' 9.952''}$$

Es previsible pensar que a medida que empeoren las condiciones que favorecen el enlentecimiento del vaciado las diferencias entre las PEEP-I medidas en estas unidades diverjan. La divergencia de dos tendencias sólo se puede demostrar matemáticamente mediante la aparición de un ángulo entre las tangentes a sus curvas de tendencia, este ángulo nunca podrá ser $>90^\circ$ para estar dentro del marco fisiológico. Utilizando este trabajo de 1995⁵⁶ hemos desarrollado la demostración matemática de este comportamiento encontrando un ángulo de 12 grados entre sus tangentes (Figura 16, 17).

Lo que este sencillo ejercicio viene a desarrollar es una manera matemática de

establecer el formalismo por el cual se describirían los incrementos en la heterogeneidad de un sistema si este se ve sometido a cambios en las constantes de tiempo de sus unidades.

2-Desarrollo del Dispositivo de Invención

a-Claves de la Invención

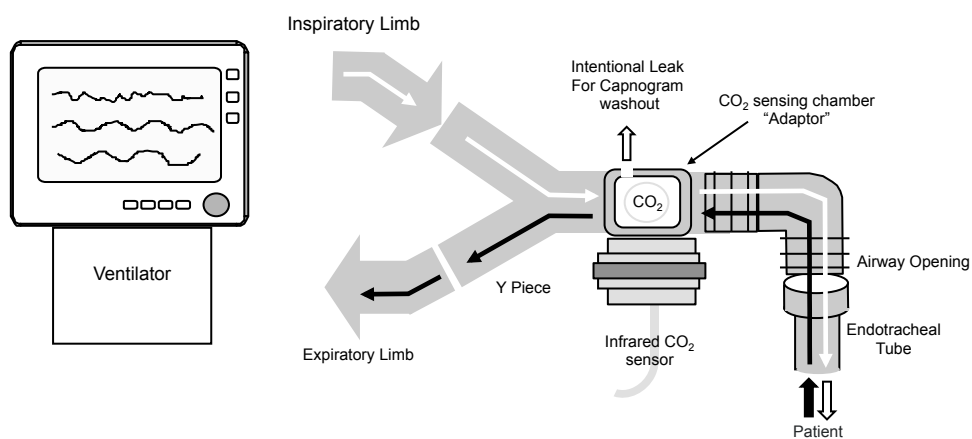
El dispositivo propuesto fue objeto de Patente nacional concedida en 2009 con como Inventores (por orden de firma): Peces-Barba romero G, Heili Frades S., Rodríguez Nieto MJ, Suarez Sipmann F. Título: Dispositivo De Medición No Invasiva Del Valor De Presión Positiva Intratorácica Intrínseca Existente Al Final De La Espiración (ES-2-318-920-B1).

La idea que subyace a la invención reside en la curva de capnografía. Cuando la espiración, fase en la que se vehiculiza el CO₂, es libre, el capnograma es completo tal y como se ha descrito en los apartados anteriores. No habiendo ningún motivo para que el trazado de esta señal se vea alterado. Sin embargo, si la presión del conducto en la que se exhala el CO₂ supera, aunque sea muy ligeramente, la presión de la vía aérea, el final del capnograma, el valor de Et CO₂, se verá diluido y consecuentemente el perfil del final de la curva de capnograma se verá modificada, alisada, suavemente abortada.

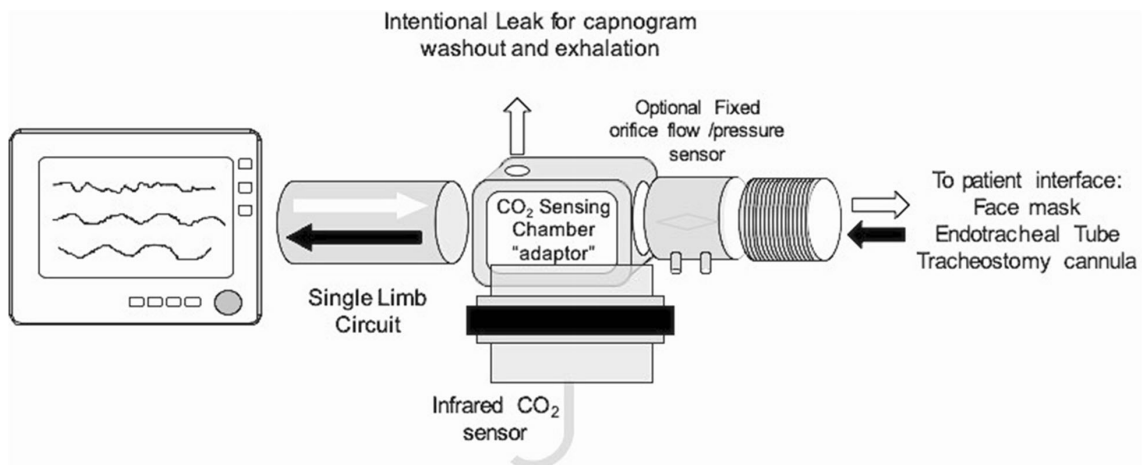
Hay que tener en cuenta que un sistema de presión continua en la vía aérea, como la que ofrece un respirador, la ubicación del capnógrafo y su cámara de detección es clave. Máxime teniendo en cuenta que la ventilación mecánica invasiva y no invasiva pueden llevarse a cabo con respiradores de tubuladura doble y simple.

Por este motivo el dispositivo se ha desarrollado para ambos escenarios. En el primero la cámara de detección del capnógrafo debe ubicarse lo más próximo posible al paciente y al centro de la Y o de la T, pues ambas variantes son equivalentes. Su ubicación en el centro de masas de las dos ramas es clave pues si se ubicara próximo a la boca no se lograría el lavado y de colocarlo en la rama espirada siempre estaría diluido.

Double Limb Circuit Configuration with leak for dilution method



En tubuladura única al no existir dos ramas la clave reside en colocar la cámara de detección del capnograma a la altura del orificio de fuga. La figura 13 muestra con exactitud este hecho.



En el capnógrafo de tipo mainstream Figura 13, 18, 19, 20, 21, 22, en su pared lateral, se realiza un orificio de 2mm quedando así la fuga a la altura de la cámara de detección del CO₂.

Además de patentado este dispositivo y los resultados obtenidos que presentaremos en adelante han sido presentados en congresos internacionales ^{68 - 69} y nacionales ⁷⁰ y finalmente publicado ⁷¹ Continuous monitoring of intrinsic PEEP based on expired CO₂ kinetics: an experimental validation study. **Heili-Frades S**, Suarez-Sipmann F, Santos A, Carballosa MP, Naya-Prieto A, Castilla-Reparaz C, Rodriguez-Nieto MJ, González-Mangado N, Peces-Barba G. Crit Care. 2019 May 29;23(1):192. doi: 10.1186/s13054-019-2430-9.

b- Descripción del principio del método

El principio del método propuesto está basado en el análisis de la curva espiratoria de CO₂ del capnograma, el experimento se llevó a cabo con animales grandes. Para su recogida, si se hubiera hecho en un respirador de doble rama, el animal se conecta a través del tubo endotraqueal provisto de una resistencia a un sistema de tubo en “Y” que contiene dos válvulas

unidireccionales y un analizador de CO₂. Uno de los brazos de la “Y” se conecta a un dispositivo externo que suministra una presión continua y estable (por ejemplo, un dispositivo de CPAP –presión positiva continua en la vía aérea-). El otro brazo queda abierto a la atmósfera para permitir la espiración. El analizador de CO₂, conectado próximo al centro de la “Y” registrará un capnograma normal cuando el contenido proceda de la espiración del animal, esto es, siempre que la presión procedente del animal sea superior a la presión procedente del dispositivo externo (Figura 18 y 19). Durante la espiración, cuando la presión procedente del animal llegue a ser menor que la procedente del dispositivo externo, se abrirá la válvula que delimita este dispositivo y una corriente de aire fresco diluirá la concentración del CO₂ espirado. La mínima presión procedente del dispositivo externo que sea capaz de diluir el capnograma sólo al final de la espiración estará próxima al valor de la PEEP-I. Cualquier presión por encima de este nivel provocará una dilución precoz del capnograma, mientras que una presión menor permitirá que el capnograma siga siendo normal.

Alternativamente Figura 20, 21, 22, se puede medir el lavado del capnograma sustituyendo la rama de la “Y” que se abre a la atmósfera por un orificio de fuga en la cámara de medición del capnograma. Este sistema sería de utilidad en los casos de utilización de los analizadores de CO₂ del tipo “mainstream” que utilizan una cámara donde se adapta el emisor-lector del analizador. Al estar la rama que proviene del dispositivo de presión continua (CPAP) separada por una válvula unidireccional, la cámara del capnograma contendrá aire espirado siempre que la presión procedente de la vía aérea sea superior a la procedente del CPAP. Cuando las presiones se igualan, la válvula se abre y se detecta la

dilución que provoca en el capnograma. Nuestro experimento se realizó bajo estas condiciones. La figura 22 escenifica de manera simplificada el comportamiento y mezclado de los flujos procedentes del respirador y del paciente.

3-Componentes necesarios del diseño

- Analizador de CO₂ (Capnógrafo): Este diseño permite la utilización de cualquier tipo de capnógrafo, sobre eje de tiempo o de volumen, de cualquier tipo de analizador y de cualquier tecnología, infrarrojos o espectrometría de masas, etc.
- Tubo en “Y” o en T: El diseño requiere de la presencia de dos válvulas unidireccionales para evitar mezclados de la inspiración y de la espiración, especialmente en doble rama, con una posición intermedia, entre ambas válvulas, del analizador de CO₂. En la línea espiratoria debe colocarse un limitador de flujo para evitar un vaciado rápido del pulmón, o la existencia de un flujo compensador excesivo para que el dispositivo externo mantenga el nivel de presión especificado. Los dos dificultan la precisión de la medida. La presión que procede del dispositivo debe medirse en una zona adyacente al analizador de CO₂.
- En tubuladura única se puede medir el lavado del capnograma sustituyendo la rama de la “Y” que se abre a la atmósfera por un orificio de fuga en la cámara de medición del capnograma en los casos de utilización de los analizadores de CO₂ del tipo “mainstream” que utilizan una cámara donde se adapta el emisor-lector del analizador. Al estar la rama que proviene del dispositivo de presión continua (CPAP) separada

por una válvula unidireccional, la cámara del capnograma contendrá aire espirado siempre que la presión procedente de la vía aérea sea superior a la procedente del CPAP. Cuando las presiones se igualan, la válvula se abre y se detecta la dilución que provoca en el capnograma. La válvula sin embargo no es estrictamente necesaria en este caso.

- Dispositivo externo de presión continua: Debe ser un dispositivo que proporcione una presión continua y estable, con el mínimo de variaciones y sin caídas significativas de presión en el momento de apertura de la válvula para la dilución. Puede utilizarse un aparato de CPAP de los de última generación con elevada capacidad de compensación de las fugas. Preferiblemente, debe tener un sistema de medición de la presión efectiva en el punto de interés (tubo en "Y") mediante una extensión directa distinta a la del tubo principal. Si las condiciones ventilatorias del equipo son estables (rampa, presión de soporte, tiempo inspiratorio etc.) la variación de la PEEP externa es válida y puede por tanto usarse cualquier modo de ventilación.

4- Procedimiento experimental general de medición:

Se diseñó un modelo experimental animal de cerdos para validar el método. Una vez modificados los parámetros ventilatorios encaminados a generar atrapamiento aéreo, se realiza una maniobra de oclusión para determinar el nivel de PEEP-I.

A continuación, se realiza el procedimiento de lavado de capnograma

(incrementos paulatinos de la PEEP externa aplicada) y se anota la PEEP externa capaz de diluir el capnograma y tras un ajuste fino (micro incrementos paulatinos de la PEEP externa aplicada) la PEEP externa capaz de diluir sólo el final del capnograma, el ETCO₂. Una vez finalizado el procedimiento se realiza de nuevo el procedimiento de oclusión. (Figura 23).

a-Procedimiento de lavado (Figura 24)

- En primer lugar, se recoge un registro basal de un capnograma normal, conectando el tubo al animal, pero sin aplicación de PEEP desde el dispositivo externo de manera voluntaria. El respirador utilizado tiene una PEEP externa mínima de 2 cmH₂O por lo que no pudo realizarse medición en ZEEP (zero PEEP). De esta manera, se recoge un capnograma basal como el mostrado en la figura 24-A.
- Después de recogido el capnograma basal se aplican diferentes presiones desde el dispositivo externo a través del correspondiente extremo del tubo . El objetivo es ir incrementando la presión hasta obtener una dilución en el capnograma, como se muestra en la figura 24-B.
- Una vez encontrado el punto de dilución, se realiza el ajuste fino, variando por pasos la presión del dispositivo hasta conseguir que la dilución del capnograma sólo se haga presente en la parte final de la curva, como se muestra en la figura 24-C.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética animal de la institución

(PROEX 313-15). Después de la inyección intramuscular de atropina ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), xilacina ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) y ketamina ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), los animales fueron intubados y ventilados mecánicamente (tubo endotraqueal de 7 mm). La anestesia y la analgesia se mantuvieron mediante la infusión de Propofol ($5\text{-}10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) y Remifentanilo ($0,2\text{-}0,6 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Se insertaron catéteres vasculares en la vena principal del oído para la administración de fármacos y líquidos, y una arteria femoral mediante una preparación quirúrgica estéril para el control hemodinámico. Una solución de lactato de Ringer se infundió continuamente a una velocidad de $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; La frecuencia cardíaca, el ECG de superficie y la saturación de oxígeno se monitorizaron continuamente (SC9000, Siemens, Erlangen, Alemania). Durante la instrumentación animal y el período de "lavado", que luego explicaremos, se utilizó un ventilador Servo I (Servo-i, Maquet, cuidado crítico, Solna, Suecia), mientras que durante la configuración experimental se utilizó un respirador BiPAP de rama única (Respironics BiPAP ST).

Para mediciones de capnografía volumétrica (V_{cap}) se colocó un sensor de CO_2 convencional montado en un adaptador que incluye un orificio de 2mm y un neumotacógrafo colocado entre el tubo traqueal y la pieza del tubo del ventilador, y se conectó el conjunto a un monitor NICO (Philips / Respironics, Wallingford, CT, USA). Los datos de V_{Cap} y la mecánica pulmonar se registraron de forma continua mediante un software específico (DataCol, Philips / Respironics, Wallingford, CT, EE. UU.)

b- Método de dilución de CO₂

El principio se basa en el análisis de la forma de onda de CO₂ espiratoria, es decir, el capnograma temporal o volumétrico. En nuestro caso éste último. El extremo del tubo endotraqueal está conectado a un sensor de CO₂ que se conecta a través de una válvula unidireccional a la rama única (o la pieza en Y en otras configuraciones posibles) del respirador. La cámara de detección se modificó ligeramente al introducir un orificio de 2 mm para la fuga. En la configuración experimental, el método solo se probó con un ventilador de una sola rama. En este ajuste, el analizador de CO₂ registrará un capnograma normal solo cuando la presión de la vía aérea del paciente durante la expiración sea mayor que la presión generada por el flujo del dispositivo. La presencia de la fuga en la cámara del detector de infrarrojos de CO₂ es necesaria para detectar el punto de dilución de CO₂ durante la expiración, que corresponde a un equilibrio de presiones provenientes del ventilador de un lado y del paciente del otro lado.

Cada vez que la presión del dispositivo aumenta por encima de la presión de la vía aérea del paciente, el gas fresco que proviene del dispositivo diluirá el capnograma. Esta presión estará por encima de 0 o la presión atmosférica, como resultado de PEEP-I. La mínima presión establecida en el dispositivo que puede diluir la parte final del capnograma estará cerca de la PEEP-I existente. Cualquier presión en el dispositivo por encima de este umbral diluirá aún más el capnograma, mientras que cualquier presión del dispositivo por debajo de este umbral restablecerá el capnograma normal.

Se pueden utilizar todos los tipos de capnógrafos, basados en el tiempo o en el

volumen y en la transmisión principal o lateral. El sensor de CO₂ debe colocarse lo más cerca posible del tubo traqueal. Este diseño también teóricamente permite evaluar la presencia y la magnitud de PEEP-I respiración a respiración.

5-Protocolo de estudio

Para crear diferentes condiciones de PEEP_i, se generó un aumento de la resistencia en la vía aérea mediante la interposición de un tubo cilíndrico corto simple fijo de 2-3 cm con un reducido diámetro interno (4.67mm, 14F) en la abertura de la vía aérea antes del sensor de flujo y la cámara de detección de CO₂ con la fuga, dentro del tubo endotraqueal. La misma resistencia, sensor de CO₂, y adaptador (Sensor de flujo de CO₂, Respironics / Philips Wallingford, CT, USA) fueron utilizados en todos los experimentos. Todas las medidas fueron realizadas por el mismo investigador, siempre con la presencia de al menos uno de los otros miembros del equipo de investigación.

Luego se establecieron las diferentes condiciones de PEEP-I mediante la creación de una combinación de relaciones I: E (mediante la modificación de tiempo y frecuencia respiratoria) y volúmenes tidales (modificando las presiones inspiratorias). Usamos diferentes Tiempos inspiratorios de 30 a 80% (usualmente en pasos incrementales de un 10%), una frecuencia respiratoria de 20 a 30 lpm (en pasos de 5 rpm), y presiones inspiratorias de 20 a 25 cmH₂O, resultando en volúmenes tidales de 150 a 400 ml.

Un nivel mínimo de presión espiratoria final de 2 cmH₂O se mantuvo durante

todas las mediciones. Los niveles de PEEP_i no fueron aleatorizados, y por lo tanto, introducimos períodos de lavado entre cada nivel para hacer condiciones lo más independientes posible entre sí. Los períodos de lavado consistieron en la reconexión a un ventilador Servo-i seguido de 5-10 minutos de ventilación convencional utilizando PEEP 2 cmH₂O, frecuencia respiratoria de 20, I: E 1: 2, y una FIO₂ de 0.4. Como los animales estaban sanos sin enfermedad de parénquima o de la vía aérea, consideramos este tiempo suficiente para que el pulmón recuperara su volumen y presión espiratoria alveolar de la situación basal. Estos periodos de lavado también se ha utilizado en estudios previos que analizan la Mecánica del sistema respiratorio en cerdos resultando ser suficiente este tiempo de lavado⁷².

Se midieron la presión de las vías aéreas, el flujo y el CO₂ exhalado en la abertura de la vía aérea mediante un sensor de flujo / presión (Respironics / Philips, Wallingford CT, USA) y se registró con una frecuencia de muestreo de 100Hz y analizó mediante el software (DataCol, Respironics / Philips, Wallingford, CT, Estados Unidos) . En cada condición experimental, el nivel de referencia de PEEP_i se promedió a partir de una medición de la oclusión por triplicado. Las oclusiones se realizaron mediante pinzamiento de la extremidad del ventilador proximal al neumotacógrafo al final de la espiración detectado mediante visualización directa del trazado de flujo espiratorio. El cálculo final posterior del nivel de PEEP-I se hizo off-line mediante el análisis riguroso de los registros.

Inmediatamente a partir de entonces, la presión espiratoria se incrementó desde su valor de referencia de 2 cmH₂O, en pasos de 1 cmH₂O hasta dos pasos después de la primera dilución de la parte final del capnograma. A partir

de entonces, la presión espiratoria final se redujo en pasos similares hasta que la dilución final de del capnograma desapareció y el capnograma normal fue restaurado. Estas dos secuencias fueron repetidas posteriormente pero aplicando pasos de PEEP de 0.2 cmH₂O, el menor cambio de presiones permitido por el ventilador experimental.

Durante los cambios de la PEEP, todas las demás configuraciones del ventilador elegidas para crear el nivel deseado de PEEPi (es decir, tiempo inspiratorio, frecuencia respiratoria y presión inspiratoria) se mantuvieron sin cambios.

El nivel de presión espiratoria correspondiente a la primera dilución detectada de la parte de la parte final del capnograma (etCO₂D) se comparó con el nivel obtenido por el método de oclusión (OM). Como el valor mínimo de PEEP en Bipap Respironics es de 2 cmH₂O, este valor se restó al valor de OM.

6-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, a menos que se especifique lo contrario. La normalidad fue evaluada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La correlación entre PEEP-I medida por OM y etCO₂D se expresó como el coeficiente de regresión de Pearson al cuadrado. El procedimiento de regresión lineal simple es un modelo óptimo para patrones de demanda con tendencia (creciente o decreciente), es decir, patrones que presenten una relación de linealidad entre la demanda y el tiempo (Figura 25), El coeficiente de correlación, comúnmente identificado como r o R , es una medida de asociación entre las variables aleatorias X e Y , cuyo valor varía entre -1 y +1. (Figura 26).

La diferencia entre la PEEP-I medida por OM y etCO₂D se probó mediante la prueba t de Student y se utilizó el análisis Bland-Altman para comparar el acuerdo entre las dos técnicas, o su concordancia. Este gráfico cuantifica el rango de valores que puede incluir la concordancia para la mayoría de los sujetos. Lo que se espera encontrar es que los puntos se distribuyan sin seguir un patrón definido, como por ejemplo una relación directa o inversa entre las variables. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS (SPSS 19.0; IBM, Chicago, IL). Un valor de P inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Las mediciones fueron tratadas como independientes. Para controlar las intervenciones por efecto de varias medidas en el mismo cerdo, analizamos nuestros resultados *post hoc* mediante un modelo de mezclado lineal (Mixed Linear Model).

Modelo que utiliza la variable animales como efecto aleatorio. Una correlación intraclase se realizó cuyo coeficiente fue calculado para describir en qué medida el método de dilución se parece al método de oclusión teniendo en cuenta el efecto aleatorio que podría haber sido introducido por los animales. No se realizó una estimación del tamaño de la muestra dado que no sabíamos la magnitud del efecto (la diferencia entre las medidas), y por lo tanto, el número de mediciones en este estudio fue exploratorio. El este estudio se decidió así arbitrariamente un tamaño de muestra de 52 medidas.

V RESULTADOS

1-Datos de la experimentación.

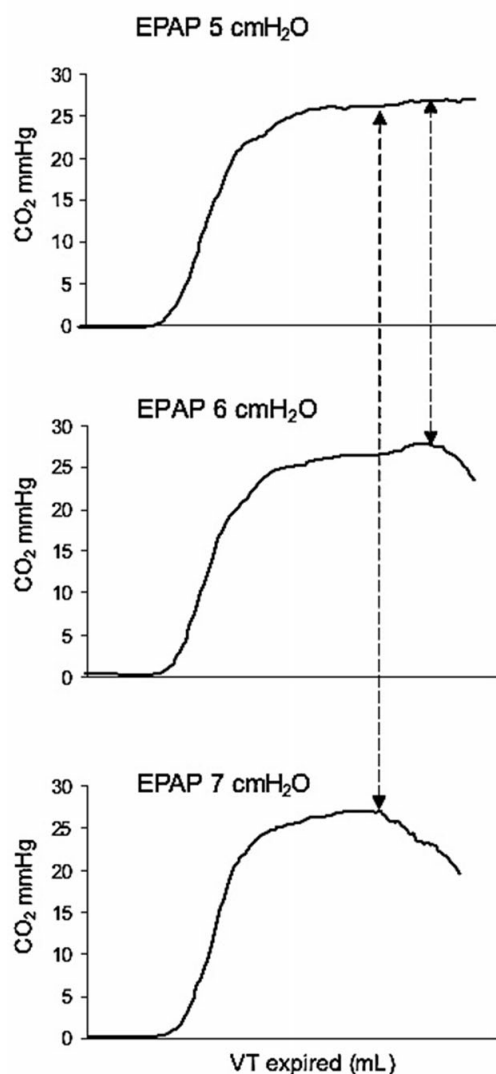
RESULTADOS PRINCIPALES

Doce hembras de cerdo blanco de 4–6 semanas de edad (mediana peso, 25 kg [mínimo a máximo, 23 a 27 kg]) fueron incluidos en este análisis. Un total de 52 niveles de PEEPi se produjeron y analizaron en 12 animales.

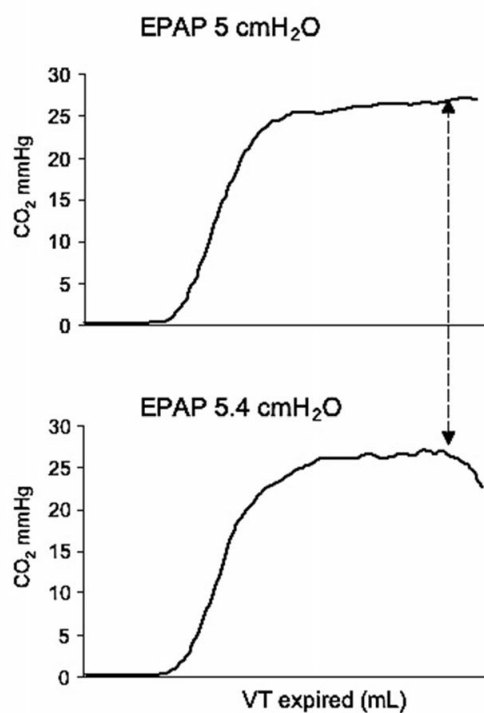
Esos niveles fueron alcanzados por modificaciones en los tiempos inspiratorios de 1.4 ± 0.5 s (rango 0.6-2.4), frecuencias respiratorias de 24.6 ± 3.4 lpm (rango 20-30) y presiones inspiratorias de 22 ± 2.2 (rango 20–25 cmH₂O).

La siguiente figura ilustra un ejemplo de cómo el etCO₂D detectó el nivel de PEEPi. A la izquierda presentamos maniobras de lavado de gran amplitud (1 cmH₂O) y a la derecha el lavado de precisión en pasos de 0,2 cmH₂O.

A: First Sequence (1 cmH₂O steps)



B: Second Sequence (0.2 cmH₂O steps)

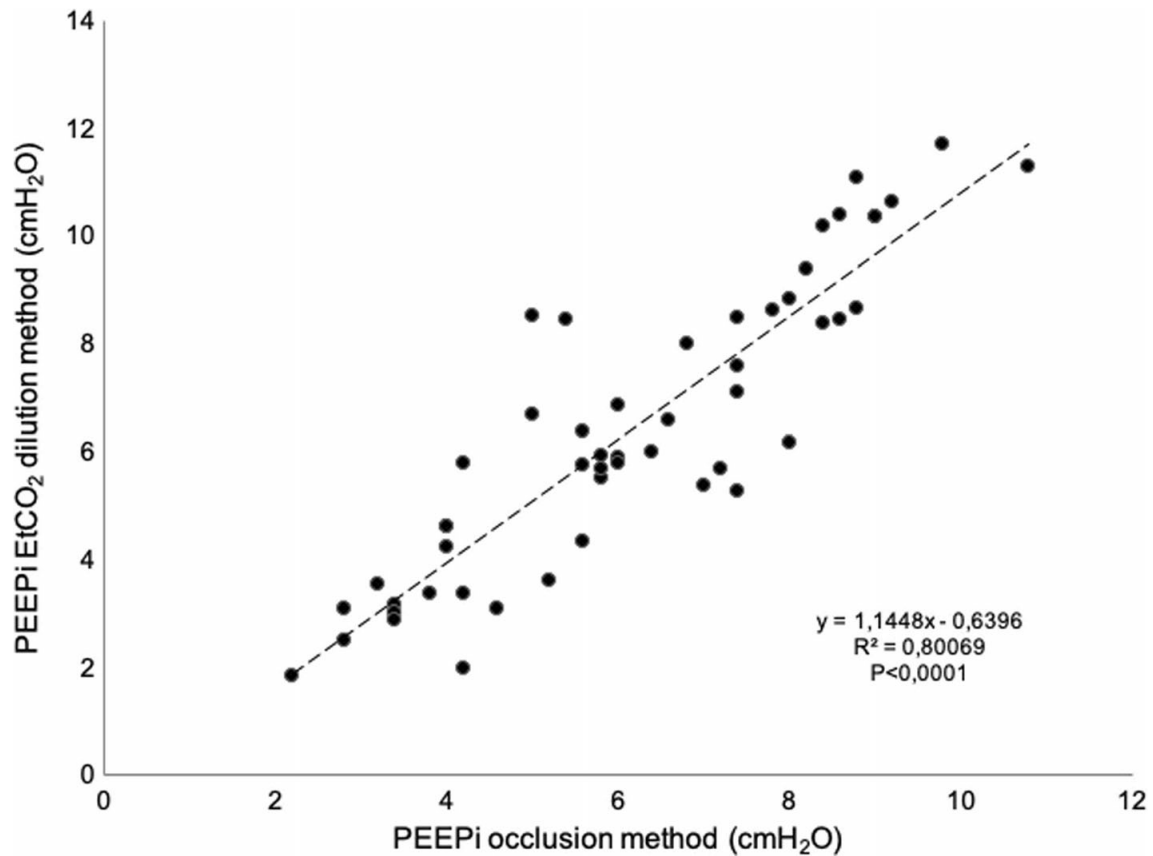


En la Tabla 1, presentamos nuestros datos reorganizados y agrupados según los diferentes niveles de PEEPi: bajo, moderado y alto con el rango de ajustes del ventilador utilizado.

PEEP level	Ventilator settings			OM (cmH ₂ O)	etCO ₂ D (cmH ₂ O)
	TI (%)	RR (bpm)	Insp. Pressure (cmH ₂ O)		
Low	30–40	20–25	20–25	3.01 ± 0.73	3.66 ± 0.93
Moderate	40–60	25–30	20–25	5.49 ± 1.38	5.19 ± 1.05
High	50–80	25–30	20–25	8.97 ± 1.51	7.87 ± 1.42

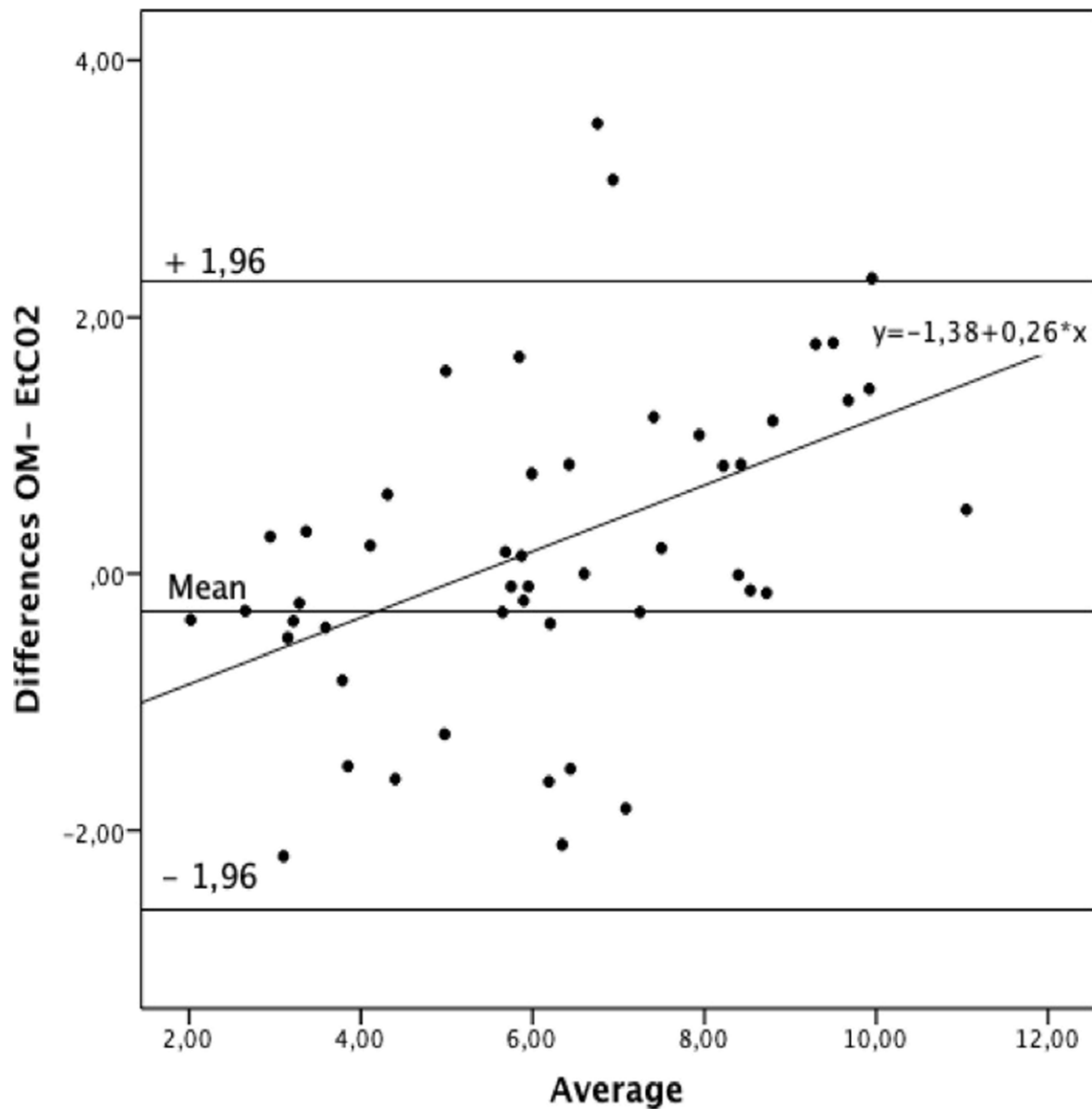
TI inspiratory time, RR respiratory rate, Insp. Pressure inspiratory pressure, OM occlusion method, etCO₂D capnogram dilution method

El método etCO₂D detectó cambios en pasos de 0.2 cmH₂O confirmado por la buena correlación obtenida entre ambos métodos que los dos son iguales (R^2 0.80, $P < 0.001$) (Figura 30).



No se encontraron diferencias entre OM PEEPi 6.19 ± 2.11 cmH₂O y EtCO₂D PEEPi 6.45 ± 2.70 cmH₂O; $P < 0.142$.

La referencia y el método etCO₂D también presentaron un buen acuerdo, sesgo - 0.26, y límites de acuerdo ± 1.96 SD (2.23; - 2.74 cmH₂O). No obstante se observó una tendencia en el gráfico de Bland-Altman (Figura 31) resultante cuya ecuación de regresión es de $Y = - 1.38 + 0.26X$; R^2 0.237 Sig < 0.0001 . Esto sugiere una posible subestimación por el método etCO₂D a niveles más altos de PEEPi.



Aunque consideramos “*a priori*” que las mediciones fueron independientes dado que se hicieron bajo diferentes condiciones de ventilación después de un período de lavado y que la mayor variabilidad provendría de la creación artificial de la PEEPi, probamos si nuestra suposición era correcta.

Para este fin, se realizó un modelo lineal de efectos mezclados (Mixed linear model) utilizando los animales como efecto aleatorio. La prueba de razón de verosimilitud que compara un modelo de efecto de mezclado con una regresión lineal ordinaria de un nivel no fue significativa ($P = 1$). Además, la pendiente de

la relación fue la misma en los dos modelos probados con solo una pequeña diferencia en intervalos de confianza (0.69 [0.61–0.79]) para un modelo de efecto de mezclado vs (0.69 [0.60–0.79]) para una regresión lineal ordinaria.

Finalmente, los criterios de información de Akaike fueron similares para ambos modelos (148 para los modelos de efectos mezclados vs 144 para la regresión lineal ordinaria). Se realizó también una correlación intraclase, siendo el coeficiente para los datos generales de 0,87 (95% de confianza intervalo de 0.78; 0,92).

Frente a cambios de presión espiratoria incremental y decremental en pasos de PEEP de 1 y 0.2 cmH₂O siempre resultó en exactamente los mismos valores de PEEPi. Nosotros por lo tanto deducimos que no hay cambios importantes en la heterogeneidad pulmonar debida a atelectasias que pudieran influir en nuestras medidas. Los animales como ya hemos indicado estaban sanos y los tiempos de ventilación en cada animal no superaron las 2 horas por lo que no esperábamos tener microatelectasias de ventilación.

La tabla 1 recoge fielmente los resultados de todos los experimentos mostrando con detalle las medias y desviaciones estándar de cada prueba de oclusión. Se realizaron para cada situación clínica (52 situaciones) hasta tres maniobras de oclusión hallándose la media y desviación estándar.

La tabla 2 añade los valores de presión externa necesarios para el lavado de capnograma general y el lavado de barrido fino en busca de la PEEP-I. Estos 52 valores de lavado barrido representan así la PEEP-I medida mediante este

novedoso método que presentamos en las 52 situaciones experimentales generadas mediante la introducción de la resistencia en el tubo endotraqueal del animal y los cambios de parámetros efectuados en el respirador.

Vamos a proceder a reproducir un análisis a modo de ejemplo exhaustivo que sirva de base para entender el procesamiento de los datos previo a su análisis.

La tabla 3 muestra los 3 test de oclusión realizados en la condición experimental nº 31. Se llevaron a cabo 3 pausas ~~tele~~-espiratorias y se halló la media de presión en cada una de ellas. Posteriormente se calculó el valor promedio del test de oclusión y su desviación estándar. Dado que la PEEP mínima del equipo era de 2 cmH₂O, para poder hallar el valor definitivo de la PEEP-I según este método de oclusión fue condición necesaria restar el valor de 2 a la media obtenida. La figura 27 muestra las 3 curvas que representan los 3 test de oclusión y la tabla 3 los valores relacionados.

Para el análisis del lavado del capnograma volcamos los datos (Tabla 4) correspondientes a cada uno de los tres barridos de presión efectuados sobre la condición clínica nº 31 en la que el barrido general con 5 cmH₂O de presión desde el respirador modifica el capnograma y consecutivos cambios de presión restauran el perfil de esta curva de CO₂ espirado siendo la presión de 4,8 cmH₂O la primera capaz de inducir cambios en el valor de EtCO₂ siendo este el valor seleccionado en este primer lavado. El procedimiento de barrido se realizó en tres fases. Primero se aumentaba la presión de 1 cmH₂O en 1 cmH₂O hasta hacer desaparecer el perfil del capnograma (diluirlo). Inmediatamente después se reducía la presión en idénticas condiciones (de 1 cmH₂O en 1 cmH₂O) hasta restaurar el perfil de la curva. Una vez identificado

el intervalo de presiones donde se podía producir el lavado del capnograma se realizaba una aproximación con cambios de presión de 0,2 en 0,2 cmH₂O hasta encontrar el nivel de presión mínimo necesario para inducir el lavado de la parte final del capnograma: el EtCO₂. La identificación era siempre visual confirmada por dos observadores independientes y evaluada ulteriormente en los datos como se muestra en la figura 28 y, con mayor detalle, la figura 29 que representan gráficamente la curva de presión y de capnografía observándose como pequeños incrementos de presión desde el respirador externo BIPAP (Respironics) logran diluir el capnograma en la situación experimental nº 31.

2-Análisis Estadístico aplicado a los datos

La figura 30 muestra los resultados de la correlación entre el método de oclusión que se determina como variable independiente y el procedimiento de barrido que se indica como variable dependiente.

La correlación de perfil lineal obedeciendo a la ecuación $y = 1,1462x - 0,6521$ presenta un valor, $R^2_{\text{NORMAL}} = 0,801$, $R^2_{\text{AJUSTADO}} = 0,797$ que explica la poderosa relación entre las dos variables con una tendencia creciente. El análisis de significación estadística resulta en $p < 0,0001$.

El análisis de Blandt-Alman (Figura 31) fue generado mediante el tratamiento de datos que describe la tabla 5. La referencia y el método etCO₂D presentaron un buen acuerdo, bias -0,26 y límites de acuerdo $+ - 1,96SD$ (2,23; - 2,74), figura 31. Error de porcentaje $0,576\% \pm 21,53$. Se observó una tendencia significativa en el gráfico de Bland-Altman (intersección = -1,38, pendiente = 0,26; R^2 : 0,237 Sig. $< 0,0001$), lo que sugiere una posible subestimación por el método etCO₂D en niveles más altos de PEEP-I.

La figura 32 muestra las diferencias entre la PEEP-I detectada mediante el procedimiento de barrido y de oclusión. Pese a que hay una tendencia a ver diferencias mayores en valores de PEEP-I más altos mediante el procedimiento de oclusión, una vez emparejadas las muestras estas diferencias no alcanzan significación estadística $p=0,142$.

Una vez ponderadas las situaciones clínicas de 1 a 4 (1: escaso atrapamiento, 4: máximo atrapamiento) atendiendo a los parámetros del respirador (tabla 6) se analiza gráficamente la correlación con los dos modelos de medición de la PEEP-I reflejándose en la figura 33 el acuerdo entre todas las variables. Nótese que en cada uno de los 8 animales se han realizado cambios en los parámetros de ventilación de manera que se simularan condiciones de atrapamiento aéreo máximas y mínimas y todas ellas con un perfil ondulatorio auto similar como dejan entrever las figuras 32 y 33.

VI DISCUSIÓN

La primera consideración que debemos realizar es que la invención del dispositivo presentado es válida para el objetivo que se había planteado. Los resultados presentados que se discutirán a continuación ponen en evidencia el hecho de que el diseño planteado permite realizar mediciones muy ajustadas de la PEEP-I sin invasividad y en tiempo real. Además desde un punto de vista de fisiología pulmonar argumentaremos que nuestro dispositivo permite medir la PEEP-I dinámica y este hecho abre la posibilidad de poder analizar la distribución de la ventilación, hipótesis de continuidad de esta tesis doctoral que será confirmada o refutada mediante experimentación en humanos y animales en los próximos 2 años.

1- La simplicidad del método

Una conclusión que surge de manera natural es la simplicidad del dispositivo inventado. Los materiales necesarios son de uso habitual en las unidades de cuidados intensivos e intermedios. Tanto los conectores en Y o T, los conectores simples y el propio capnógrafo son elementos que se encuentran habitualmente en estas unidades. Es su combinación adecuada, con la cámara main stream de capnografía próxima al centro de la Y o T o la implementación de un orificio de 2mm en el conector recto que aloja habitualmente la cámara de detección de capnografía en tubuladura única, la premisa para disponer de un dispositivo que permita medir con la robustez de los resultados presentados la PEEP-I respiración a respiración. Este invento patentado por nuestro grupo en España en 2009 está por tanto al alcance de todos los profesionales que

tratan pacientes en ventilación mecánica donde una PEEP-I puede sobrevenir en cualquier momento y de cuyas consecuencias deletéreas se ha discutido anteriormente.

El presente estudio, pone en evidencia el hecho de que dos procedimientos de medición de un parámetro fisiológico crucial en ventilación mecánica pueden considerarse equivalentes.

La fuerza de la asociación, representada por la R^2 : 0,80 es relevante.

Otras técnicas han demostrado tal característica, especialmente la técnica de presión esofágica en ventilación espontánea y el método de oclusión en ventilación controlada^{73,16,18}.

Pero no es menos cierto que estas tienen dos importantes inconvenientes. La prueba de oclusión, considerada el Patrón Oro, precisa para su análisis congelar la mecánica al final de la espiración durante 2-6 segundos. Esto la convierte en una técnica no reproducible respiración a respiración. Por otro lado, no está claro el tiempo que debiera durar la pausa para asegurar que el equilibrio de presiones entre las diferentes unidades del pulmón se pudiera realizar, siendo el valor de 2-3 segundos arbitrario y en ningún caso individualizado lo que puede llevar a sobre e infraestimaciones del valor de la PEEP-I. Su mayor ventaja reside en la obtención del valor de PEEP-I sin necesidad de análisis *off line*. Por otro lado esta presión representa la presión media que vive en el sistema que puede presentar una distribución heterogénea de la ventilación debido en sujetos sanos a las desigualdades inducidas por los fenómenos gravitatorios y en sujetos enfermos a la habitualmente heterogénea distribución de las alteraciones a que da lugar la

entidad nosológica. Por tanto este valor por definición al promediar infraestima valores y sobreestima otros siendo así el tratamiento, cuando asienta sobre este parámetro potencialmente lesivo para las unidades con PEEP-I un tanto arbitrario en su acierto y peligroso cuando se analizan sus carencias.

Con respecto a la técnica de presión esofágica, se acepta que tiene numerosos inconvenientes, en primer lugar, es invasiva, precisando introducir una sonda nasogástrica con balón esofágico al menos, aunque su mayor precisión se logra cuando además hay un balón o sensor gástrico que pueda analizar la posible participación en la génesis de la PEEP-I de la activación de la musculatura espiratoria. Su posicionamiento no es simple y en numerosas ocasiones da lugar a errores. Pero la mayor limitación, está en su análisis que necesariamente ha de realizarse off line y a distancia por tanto de la condición fisiológica que motivó su análisis. Su ventaja indudable es que puede utilizarse en sujetos en ventilación espontánea además de controlada (en este caso detectaría el reverse triggering que son contracciones reflejas involuntarias del diafragma). Sus limitaciones la han abocado al desuso salvo con fines de investigación y aún en estos se prefiere la presión de oclusión por su simplicidad.

Otro factor que posiblemente haya condicionado una más amplia utilización del método de oclusión en la investigación de la PEEP-I reside en el hecho de que la mayoría de respiradores de reanimación disponen de un acceso directo y sencillo (un botón) que activa la maniobra de oclusión universalizando su uso. Ahora sabemos que el procedimiento de barrido del capnograma es tan preciso como el método de oclusión y el análisis de Blandt Alman profundiza en la comparación de estos métodos descritos de Barrido de capnograma y de

oclusión y definitivamente permite afirmar que uno puede reemplazar al otro con la suficiente precisión.

El dispositivo que presentamos podría estar integrado en un aparato ubicado en línea en el tubo endotraqueal que permita detectar mediante un análisis directo y continuo el valor de la PEEP-I. El equipo de investigación intenta avanzar en la simplificación del método para lograr desarrollar este nuevo dispositivo automatizado. Estaría provisto de un software asociado que detecte el lavado de capnograma emitiendo una alarma para indicar que debe reducirse el nivel de PEEP externa. Idealmente podría considerarse un enlace con ese comando de PEEP externa y mediante retroalimentación automatizar su corrección continua. Y aunque este es probablemente el futuro, nuestro equipo ha iniciado su diseño disponiendo ya de un modelo de pruebas.

El procedimiento de barrido del capnograma, tiene como única condición que exige disponer de un capnógrafo en línea. Esto no parece complejo, de hecho, como se comentaba en el estado del arte, ha llegado el momento de que este dispositivo, usado desde hace muchos años por los anestesistas irrumpa con fuerza en el escenario de cuidados intensivos o intermedios. Su coste es muy bajo y, en su modo volumétrico, la riqueza de informaciones que alberga y la simplicidad en la interpretación de la medida en el caso que se discute en este texto hace pensar a priori en una inversión para estas unidades trivial y en muchos casos ya presente, aunque infrautilizada.

Esta es probablemente la conclusión más relevante de este estudio, un dispositivo que convive con nosotros en nuestras unidades es capaz de ofrecernos esta información en igualdad de condiciones del test de oclusión.

Pero lo que de verdad es más importante es el tipo de medición que realiza o mejor dicho el perfil de medición continua que puede ofrecer.

2 - Población Diana

Con los datos de prevalencia descritos en la introducción (apartado 3) es fácil pensar que dado que el atrapamiento aéreo es casi universal en estos sujetos con EPOC, aquellos que requieran ventilación mecánica invasiva por su severidad, casi con toda seguridad pueden presentar en algún momento de su evolución PEEP-I.

En todos los casos el valor de la PEEP-I no es un valor fijo sino cambiante en el tiempo. Y estos cambios que provienen de cambios en la mecánica ventilatoria, incrementos en las resistencias y fuertes desigualdades de ventilación y perfusión no son predecibles ni en su aparición ni en la magnitud de los mismos.

Sin embargo, de su estricto control depende que el sujeto pueda ser separado del respirador y en los sujetos con EPOC esto es aún más importante pues un destete lento del respirador puede degenerar en fracaso, muerte o traqueostomía⁷⁴.

Por tanto, el procedimiento novedoso de barrido de capnograma tiene aquí gran interés.

Al no precisar detener la mecánica, este método puede utilizarse respiración a respiración. A pie de cama y en tiempo real podría modificarse la PEEP externa para contrarrestar la PEEP-I de manera continua.

Esto con el método de oclusión no es posible, pues obligaría a una respiración intermitente debido a las numerosas pausas que conllevaría tener una monitorización continua de este parámetro.

Por tanto, si asumimos que la EPOC es muy prevalente entre los sujetos ingresados en la unidad de cuidados intensivos sometidos a ventilación controlada mediante intubación endotraqueal no es menos cierto que una PEEP-I puede sobrevenir en cualquier momento. De esa forma si este parámetro pudiera estar monitorizado desde el origen del cuadro su aparición sería detectada precozmente y su corrección acontecer de manera precisa y simultánea evitando sus potenciales efectos deletéreos.

Este concepto casa de manera excepcional con el actual modelo de automatización de la ventilación mecánica.

3 – La futura demografía de nuestras unidades y la automatización

El escenario presentado en el apartado 4 de nuestra introducción da pie a pensar que nuestro método pueda describir nuevas posibles vías de automatización cuya plausibilidad y relevancia están por determinar.

Esto es así porque si el número de médicos especializados en ventilación mecánica se estanca y la población que precisa este manejo aumenta entonces las máquinas tienen que poder actuar de forma autónoma porque no será posible atender con el detalle que se precisa, a pie de cama, a tantos pacientes. En ventilación mecánica esto se traduce en que los respiradores vayan implementados con software que permitan la detección y control automático de eventos. La ingeniería mecánica y la bioinformática actualmente participan en el desarrollo de estos software y cada vez somos más

innovadores llevando el internet de las cosas (IOT Internet of Things), el Big Data, la Inteligencia Artificial a estos equipos con la intención de medir mediante sensores la interacción entre el paciente y el respirador. Este internet de las cosas que vive en los equipos ya está generando enormes cantidades de datos y las primeras aproximaciones a este Big Data también van en la línea de detectar perfiles de comportamiento , o predictores de eventos que puedan ser identificados en tiempo real mediante inteligencia artificial y subsanados de manera automática por software inteligentes dedicados a la corrección de errores.

Considerando que la mayoría de los monitores de los respiradores tienen una línea prediseñada para albergar el capnograma, la detección del evento PEEP-I definido como la mínima presión externa espiratoria capaz de lavar el capnograma parece simple y su corrección un ejecutable en bucle sencillo de implementar. Entendemos que se trataría en la práctica de habilitar un software capaz de detectar la caída del EtCO₂ de la curva del capnograma, región de inflexión aguda en el perfil de la curva del capnograma. Este cambio morfológico en el final de la curva del capnograma, obedece, como ya se ha explicado, a una dilución de la concentración exhalada final de CO₂ por medio del ajuste de una PEEP extrínseca. Posteriormente otro algoritmo ajustaría de manera automática la PEEP externa.

Existen diversas modalidades de análisis de esquinas o puntos singulares en la rama biocomputacional actual.

En cualquier caso, automatizado o no, este método ofrece una aproximación sin igual al tratamiento continuado respiración a respiración de la PEEP-I del paciente. Aunque no es la motivación de esta tesis, este trabajo podría albergar

el tejido embrionario necesario para implementar esta modalidad de detección automatizada en los software de los respiradores/monitores en el futuro y puede ser origen de Big Data y corrección masiva de este fundamental parámetro.

4 – La Heterogeneidad Fractal?

Otro hecho que debemos considerar es ¿qué PEEP-I mide este procedimiento de barrido?.

La PEEP-I por el método de oclusión detecta una presión al final de la espiración que resulta del promedio del equilibrio de presiones que pudo acontecer dado un tiempo de pausa en diferentes unidades con distintas constantes de tiempo. Esta presión será superior a la de algunas unidades con constantes de tiempo más cortas e inferior a otras con constantes de tiempo más larga. Se trata de un promedio.

Intuitivamente ofrece una media del escenario heterogéneo en el que vive el pulmón de los sujetos afectados de atrapamiento aéreo.

No debemos considerar homogeneidades cuando hablamos del pulmón enfermo pues son sus profundas desigualdades regionales las que definen en gran medida su complejidad. Cualquier medición que hagamos tomada desde la vía aérea por definición es simplista, reduccionista y pierde información casi de manera universal porque no es capaz de describir su geometría funcional.

No obstante, su arquitectura fractal compartimentaliza en mayor o menor grado esta heterogeneidad⁷⁵. Entendemos por geometría fractal a la parte de la matemática que estudia la generación, dimensionalidad y aplicación práctica de los fractales. El análisis fractal aplicado al pulmón humano es un tema de

actualidad, aún no demasiado conocido pero que puede servir para explicar la estructura del pulmón y relacionarla con su función, y por tanto las diferencias encontradas entre la PEEP-I estática y dinámica. En realidad, el concepto no es nuevo, pero su aplicación a la fisiología respiratoria sí lo es. Mandelbrot⁷⁶ introdujo el término “fractal” para ciertos objetos geométricos con la propiedad de la autosimilitud e invarianza bajo contracción y expansión. Mandelbrot también fue el primero en proponer que el pulmón de los mamíferos tiene geometría fractal; posteriormente se ha demostrado que la reducción del diámetro de los bronquios, la superficie alveolar y el flujo pulmonar, tienen propiedades fractales⁷⁷. Es conocido que la reducción del calibre de los bronquios sigue una curva exponencial que permite acomodar un máximo flujo con un mínimo volumen y todo ello a costa de una mínima disipación de energía (ver capítulo de resistencias elásticas e inelásticas). Pero también sabemos que a partir de la décima generación, el calibre de los bronquios disminuye de manera potencial más lentamente que lo predicho explicando este hecho la transición desde una zona de transporte por convección a una zona de difusión pasiva. Estos aspectos obedecen a la geometría fractal. Las consecuencias de una geometría fractal en el sistema respiratorio son numerosas. Las más evidentes son un aumento de la relación área/volumen que permite optimizar el intercambio de gases y la capacidad de la vía aérea de ocupar espacio mediante ramificación, llegando rápidamente a la superficie alveolar⁷⁸.

Conceptualmente entendemos bien que esta geometría ofrece flexibilidad frente a agresiones, disipando sus efectos y ofrece robustez a la vez. Esta dicotomía está en el origen del valor promediado de presión por el método de

oclusión a la que hacemos referencia que en gran parte infraestima y en otras ocasiones sobreestima la presión que ejerce el aire atrapado de forma desigual en esta arquitectura autosimilar. Teniendo en cuenta estas consideraciones esta medición es simplista, incapaz de reflejar esta heterogeneidad y complejidad funcional.

5 – La PEEP-I Dinámica

La PEEP-I medida mediante capnografía no promedia, detecta el problema en su origen, la mínima desigualdad, el mínimo atrapamiento es detectado y si se ajusta una presión externa esas regiones y todas las derivadas de ella serán contrarrestadas en una cascada de perfil fractal. Podemos imaginar como una limitación que este procedimiento no actúe sobre las áreas más afectadas cuando la PEEP-I esté establecida o lo haga sólo parcialmente, actuando donde menor valor de PEEP-I hay, que es una expresión más acorde a la realidad. Pero nosotros vemos en esta carencia parcial una ventaja, porque no hay que olvidar que sobrepasar la PEEP-I en determinadas regiones no está exento de riesgo. Este riesgo deriva de la sobre distensión, el potencial volu y barotrauma regional a que puede dar lugar ventilar sobrepasando esa presión. Mediante este procedimiento una PEEP externa generadora de sobredistensión en su intento de contrarrestar la PEEP-I no es posible pues sólo actúa sobre sus valores mínimos.

Por todos estos motivos creemos más fisiológico un ajuste externo de la PEEP-I desde su condición dinámica (procedimiento de barrido) que desde una visión conceptual estática (método de oclusión).

Además, debemos señalar aquí nuestro profundo desconocimiento de los tiempos en que viven las diferentes regiones de nuestro órgano diana, resultando casi pueril pretender conocer el tiempo de pausa necesario para un equilibrio óptimo de las presiones. Si analizamos con detalle los ajustes ventilatorios llevados a cabo para generar los 52 niveles de PEEP-I podemos observar que el tiempo inspiratorio, ya sea porcentualmente, ya sea sobre la elección de la frecuencia respiratoria son más que suficientes para generar esta patológica presión. Y a veces cambios muy pequeños de estos parámetros inducen modificaciones en la PEEP-I clínicamente relevantes. Basar una técnica de detección en un tiempo de pausa para buscar un equilibrio, parece cuando menos, intuitivamente poco fisiológico o al menos sujeto a potenciales errores.

6 – Las Bondades del modelo

Más allá de las condiciones locales que tienen los sistemas bronquiales, sus resistencias, la distensibilidad del tejido, la pérdida de retracción elástica, las desigualdades de ventilación perfusión, lo cierto es que la expresión de la patología está condicionada por los tiempos y este modelo experimental pone precisamente este hecho de manifiesto. La inducción de la PEEP-I fue real y se generaron cambios en este valor para cada animal de mayor y menor orden

pudiéndose apreciar similares tendencias de ajuste (figura 33) con los dos métodos de medición, lo que nos permite afirmar que el modelo experimental consiguió aislar el problema para poder trabajar con él.

También debemos reseñar la capacidad de ambas técnicas de responder frente a cambios muy intensos y rápidos algo sobre lo que debemos insistir pues este nuevo método que no precisa alterar la dinámica del sistema respiratorio además es capaz de detectar cambios en la PEEP-I de todas las magnitudes en tiempo real sin retrasos en relación a las acciones llevadas a cabo sobre el animal. Este hecho contrastado en este modelo de nuevo le colocan en una posición de ventaja a la hora de abordar una posible automatización.

7 – El sesgo del Blandt Altman

El Blandt Altman que mostramos presenta una tendencia, globalmente se podría trazar una recta decreciente (Figura 31) . Aun mostrando una excelente concordancia entre ambas técnicas esta línea visual debe ser interpretada. La observación de esta tendencia afianza la idea de que lo que se mide con este procedimiento es la PEEP-I dinámica y abre además la puerta a una eventual análisis de la distribución de la ventilación.

Hemos reanalizado nuestros datos ordenándolos de mayor a menor PEEP-I basados en las condiciones experimentales. Es decir aquellas maniobras más agresivas que conducen a valores de atrapamiento aéreo mayores se las ha codificado con un numero 4 y a las que menos atrapamiento conducen un 2 o 3 (tabla 6). Bajo esta premisa se puede concluir que con valores de PEEP-I bajos(nivel 2 o 3 en la tabla 6) el procedimiento de barrido no es diferente del

método de oclusión (unas veces lo sobreestima y otras lo subestima con un promedio de las diferencias de $-0.64 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 0.19$. Cuando la PEEP-I es importante (nivel 4 en la tabla 6) entonces siempre los valores hallados mediante barrido son inferiores a los valores medidos por oclusión con un promedio de las diferencias de $1.10 \pm 0.08 \text{ cmH}_2\text{O}$.

En la figura 35 se representan las diferencias obtenidas mediante el método de oclusión OM y el barrido etCO_2D según la severidad del atrapamiento aéreo y por tanto el nivel de PEEP-I inducido (nivel 4 para las condiciones experimentales con máximos atrapamientos aéreos arriba y nivel 2-3 para las condiciones experimentales con mínimos atrapamientos aéreos abajo). A mayores niveles de PEEP-I la diferencia entre los métodos se hace más evidente con una tendencia casi universal a que el procedimiento de barrido infra estime la PEEP-I medida por el método de oclusión. Cuando la PEEP-I es baja los métodos de análisis (barrido u oclusión) son variables y de mucha menor magnitud de la diferencia.

8 – La Heterogeneidad en la distribución de la ventilación

Si consideramos que el procedimiento de barrido representa la PEEP-I dinámica, esto es, la menor de las existentes en el sistema y la técnica de oclusión representa la PEEP-I estática, esto es, la media de las existentes en el sistema, podemos intuir que la diferencia entre los dos métodos va a poner

en magnífica evidencia nada menos que la heterogeneidad del tejido pulmonar de nuestros animales, en principio sanos.

Para que las PEEP-I dinámica y Estática sean diferentes y existan mínimos y valores medios diferentes en un conjunto de alveolos, sometidos a una presión o volumen inicial idénticos y en igualdad de condiciones de atrapamiento (ratio I:E invertido, obstrucción etc...) es imperativo que esos alveolos sean diferentes.

Esa diferencia puede proceder de su tamaño o más precisamente de su distensibilidad particular a la inflación. Si nuestro experimento evidencia mínimos y máximos bajo PEEP-I elevadas esto es porque esa hiperinsuflación ha puesto en tensión las paredes de los alveolos afectando al retroceso elástico y así a la presión interna generada en cada unidad. Otra manera de ver esto es centrándose en las constantes de tiempo. Una unidad poco distensible tendrá una constante de tiempo corta, se vaciará rápidamente atrapando menos aire y generándose dentro una presión menor que aquella unidad distensible de constante de tiempo más larga.

Revisando la literatura hemos podido encontrar un estudio del año 1995 que simuló este hecho en una caja con 4 unidades donde 2 tenían exactamente estas condiciones, vaciado lento y rápido. En esa simulación se observa perfectamente como a presiones más bajas la diferencia entre las presiones internas al final de la espiración es inferior a cuando las presiones van aumentando. Ver materiales y métodos capítulo IV b-Consolidación de la idea: Simulación pag 169.

En ese experimento, que tenía otras finalidades, se puede observar que la PEEP-I creciente pone de manifiesto las diferencias entre las presiones

positivas al final de la espiración en los distintos alveolos y por ende refleja y es una medida de la heterogeneidad del pulmón.

Nos atrevemos así a concluir que la magnitud positiva de las diferencias entre los procedimientos de oclusión “menos” barrido (en ese orden) representaría la heterogeneidad en la distribución de la ventilación. Magnitud de muy difícil acceso en clínica y que podría así cuantificarse a pié de cama respiración a respiración. Sin ser el objetivo de esta tesis doctoral resulta una conclusión de singular importancia.

En general las aproximaciones publicadas al estudio de la distribución de la ventilación se han basado históricamente en el análisis de pendientes. Pendientes como la de la capnografía volumétrica de la que ya hemos hablado anteriormente y pendientes derivadas del Multibreath Washout⁷⁹.

Nuestros animales eran sanos, la teoría fractal autosimilar existe en el pulmón pero la presencia de heterogeneidad queda de manifiesto en nuestros resultados y el *Bias* en nuestro Blandt Altman precisamente representa esto. A mayor PEEP-I mayor diferencias de presión en los distintos alveolos, existiendo así mínimos y máximos que se diluyen a presiones bajas. Al representar el procedimiento de barrido, la PEEP-I dinámica, es decir un valor mínimo y la técnica de oclusión un promedio estático, las diferencias entre ambas técnicas aumentarán al aumentar la presión colocando siempre como se espera la oclusión por encima del barrido, es decir la PEEP-I estática superior a la dinámica pues matemáticamente un promedio siempre es superior a un mínimo, siempre que exista heterogeneidad en el pulmón. Es decir, distensibilidades, resistencias o ambas distintas dentro del entramado alveolar.

Los métodos estadísticos que hemos planteado hasta aquí para el tratamiento de nuestros datos en su conjunto son procedimientos predictivos como la regresión lineal, y su análisis de concordancia de Blandt y Altman.

Pero al separar los datos, al investigarlos en base a la magnitud de la PEEP-I generada por medio de nuestras propias manipulaciones del animal, es posible un análisis discriminante.

Si analizamos las diferencias entre la PEEP-I medida mediante barrido y test de oclusión en el nivel 4 (máximo atrapamiento) y hacemos lo mismo con los niveles de atrapamiento menores (nivel 2 y 3) y asociamos cada uno con el signo negativo o positivo de la diferencia (tabla 7) podremos construir una tabla de contingencia y aplicando sobre esta tabla el test exacto de Fisher (figura 36) veremos que la diferencia es estadísticamente positiva dando a entender una mayor predilección de la diferencia positiva cuando se analizan las diferencias entre la PEEP-I medida mediante barrido y test de oclusión en el nivel 4 (máximo atrapamiento).

Hemos hasta aquí basado el análisis en la naturaleza diferente de la distensibilidad de las unidades alveolares del sistema. Pero es igualmente factible que asumamos que todos los alveolos siendo idénticos, el origen de la diferencia no anide en distintas distensibilidades sino en un mapa heterogéneo de distribución de resistencias. Sospechamos sin embargo que ni unas (distensibilidades) ni las otras (resistencias) se distribuyen por igual en todo el árbol bronquial, por lo que la heterogeneidad de la distribución de la ventilación a la que hacíamos referencia probablemente sea una combinación de ambas que esta tesis no puede segmentar.

Considerando que a menor volumen pulmonar el radio de los bronquios disminuye, este impacta a la cuarta potencia en el denominador de la ecuación de Poiseulle.

Las resistencias en este entorno de final de espiración aumentan rápidamente debido a la ecuación anteriormente presentada. No obstante hay que considerar que la presión elástica requerida para mover el volumen corriente tiene que ser mayor que a volúmenes más bajos, tanto por la rigidez que acompaña a la hiperinsuflación como por la PEEP-I. Por tanto ambas causas, resistencias y distensibilidades variables son posibles causas del origen de la heterogeneidad hipotetizada (Figura 37).

Nuestros animales eran sanos por lo que la heterogeneidad encontrada podría explicar la fisiológicamente existente en el pulmón atribuible fundamentalmente a fenómenos de perfil gravitatorio. Si basamos como diana la magnitud de la diferencia del valor entre los dos métodos como testigo mudo de heterogeneidad, esta no superó 1 cmH₂O y esto está de acuerdo con su posible origen gravitacional.

Lo que si es cierto, y es denominador común , es la distinta distribución de constantes de tiempo del sistema. Concluimos por tanto que los datos de nuestro modelo sugieren que la magnitud positiva de las diferencias entre los procedimientos de oclusión “menos” barrido (en ese orden) representaría la heterogeneidad en la distribución de la ventilación en base al paradigma de las desiguales constantes de tiempo que viven en el sistema respiratorio.

9 – Análisis del perfil de las diferencias entre PEEP-I OM-Barrido bajo condiciones experimentales de atrapamiento aéreo incremental

Sin embargo, debemos explicar las diferencias positivas existentes en los experimentos en los que el atrapamiento era menor (niveles 2 y 3). Aunque las diferencias son predominantemente negativas, una vez eliminados dos experimentos por tratarse de valores extremos (diferencias de 1,58 y 1,69 cmH₂O en dos experimentos de nivel 3 que escapan además a los límites del Blandt Altman), construimos el perfil de ajuste de la curva en una gráfica que es conceptualmente muy similar al Blandt Altman. En ordenadas colocamos las diferencias de PEEP-I entre el método de Oclusión y el procedimiento de barrido. En abscisas los 52 experimentos de menor a mayor de grado de atrapamiento aéreo experimental.

Construimos así una nube de puntos (Figura 38) y ajustamos un perfil polinómico que obedece a la ecuación de tercer grado:

$$y=1E-05x^3+8E-05x^2-0,0988x+2,2326 \text{ con } R^2 = 0,60875$$

Podemos imaginar que cuando el nivel de atrapamiento experimental se reduce de manera muy importante la mayoría de las unidades alveolares serán capaces de vaciarse excepto algunas que por perder comunicación con el sistema de conducción (cierre de la vía) o tener especialmente incrementadas sus resistencias no lo consigan en el periodo de tiempo espiratorio adjudicado. En este supuesto la pérdida masiva de presión al final de la espiración, y por tanto la desaparición de la PEEP-I, en la mayoría de unidades dará lugar a un valor que, promediado bajo la técnica de oclusión, genere un resultado de esta PEEP-I por oclusión cercano al cero, pues sólo se analizan unidades que comunican con la vía aérea. Este resultado, la PEEP-I por oclusión, estará por

tanto por debajo de esa o ese conjunto de unidades que aún albergan presiones altas, que no pudieron vaciarse y que serán identificadas mediante el procedimiento de barrido como la PEEP-I dinámica, que ahora, no será la menor de todas, pero si la única existente.

La figura 38 pone además de manifiesto de manera asimétrica como cuando se elimina el componente experimental que induce atrapamiento rápidamente el perfil de la curva muestra no sólo un límite sino una tendencia a la estabilización y desaparición de las diferencias por desaparecer la PEEP-I en su conjunto . Para ejemplarizar esto se eleva a la cuarta potencia el ajuste polinómico de la curva, ver figura 39.

La ecuación que rige este comportamiento y mejora el ajuste siendo:

$$y = 5E-06x^4 - 0,0005x^3 + 0,016x^2 - 0,2836x + 2,7459 \text{ con } R^2 = 0,62184$$

Sin embargo en condiciones experimentales de elevado atrapamiento de perfil incremental la curva no parece encontrar límite. Esto puede ser así porque las PEEP-I que se han evaluado sometiendo al sistema a condiciones de alto atrapamiento no han sido muy importantes (el valor máximo de PEEP-I conseguido no supera 10,8 cmH₂O (método de barrido); 11,3 cmH₂O (método de Oclusión). Podemos pensar que si aumentamos aún más y más las condiciones de atrapamiento la curva encuentre un limite y se igualen las PEEP-I detectadas por el método de barrido y oclusión. En esta situación podemos estar en un escenario de máximo reclutamiento con homogenización inducida de las heterogeneidades propias del pulmón. En ese supuesto el perfil de la curva alcanzará un techo y después retornará a Zero teóricamente. El limite estará en la capacidad de distensión máxima del sistema. En esta

situación el módulo de elasticidad del sistema estará cercano al conocido como punto de ruptura. Este concepto se estudia en Ingeniería Civil en relación a la resistencia de los materiales.

El módulo de elasticidad (E), también llamado módulo de Young⁸⁰, es un parámetro característico de cada material que indica la relación existente entre los incrementos de tensión aplicados (ds) en el ensayo de tracción del material y los incrementos de deformación longitudinal unitaria (de) producidos. El módulo se representa con la siguiente formula:

$$E = \frac{ds}{de}$$

E equivale a la tangente en cada punto de la zona elástica en la gráfica tensión-deformación (s-e) obtenida Figura 40.

Consideramos por todo lo descrito anteriormente que la heterogeneidad del pulmón debería analizarse en condiciones experimentales de atrapamiento aéreo incremental, que en otras palabras coincide con el estado de enfermedad al que debe añadirse el principio de limitación al flujo espiratorio. Lo contrario (ausencia de atrapamiento) se considera normal y el comportamiento en esta zona de la curva carece de interés.

10 – Un nuevo método para estimar tendencias en la heterogeneidad del sistema?

Si nos centramos en esta región de la gráfica 39 podemos hipotetizar que según aumente la condición experimental de atrapamiento más evidentes serán las desigualdades entre las mediciones realizadas por el método de

oclusión versus el procedimiento de barrido, si el sujeto no presenta más heterogeneidad que la debida a causas fisiológicas (gravedad), frente a un sujeto enfermo con intensos cambios en sus resistencias o distensibilidades. Para idénticas tensiones aplicadas al sistema, mayores serán las diferencias en las mediciones en el sujeto enfermo. Este hecho deberá manifestarse mediante un incremento en la pendiente en esta zona de la curva.

Por lo tanto se deduce que el cambio en la pendiente del sujeto enfermo o en el ángulo generado entre las tangentes a las dos curvas (sujeto sano vs enfermo) en la zona incremental del trazado deberían de cuantificar de alguna manera la mayor heterogeneidad de este pulmón cuando se le somete a una injuria. Será necesario investigar este comportamiento de manera experimental en animales sanos vs estos mismos animales tras administración de histamina (modelo de obstrucción) para evaluar esta teoría y en la medida de lo posible, realizar modelos de computarización que demuestren la participación de cada componente⁷⁶ (sistema de conducción y acinar). Dicho experimento , así como el humano han sido escritos y aceptados por el comité de ética humana y animal de nuestro hospital, estando prevista la realización de estos estudios entre 2020-2021. (ver Anexos)

Hemos simulado no obstante esta situación en la figura 41. En ella se describe el perfil de curva del animal sano con pendiente incremental sin límite frente a la curva teórica del animal enfermo que rápidamente nos muestra su límite mediante la aparición de una meseta y posterior caída del perfil de la curva hacia el cero en un intento de mostrar la natural tendencia hacia la homogenización total inducida por el reclutamiento masivo del pulmón en las

condiciones de máximo atrapamiento. Se trataría pues el animal enfermo de una aproximación a una hipotética curva teórica.

Nos servirá en cualquier caso para acabar la demostración matemática.

Imponemos así dos condiciones al sistema para justificar la teoría.

-C¹: Por un lado, el área comprendida entre ambas curvas debe ser diferente de cero. (De lo contrario no habría diferencias):

$$C^1 = \int_{x_n}^{x_1} (y_2) - (y_1) dx \neq 0$$

-C²: Por otro lado el ángulo formado entre las pendientes en la zona incremental debe estar entre 0-90° para ser considerado fisiológico.

$$C^2 = \arctan \left| \frac{m_2 - m_1}{1 + m_2 * m_1} \right| \lim_{0 \rightarrow 90^\circ} \text{ángulo}$$

Siendo m₂ y m₁ las pendientes en ambas curvas.

Si se satisfacen las dos condiciones anteriores se podría afirmar que existe un aumento de heterogeneidad en el pulmón a estudio.

11- El principio de Incertidumbre

Hay otro hecho que se desea puntualizar. A lo largo del análisis de todos estos datos nos ha llamado la atención la “diferencia en la imprecisión”. Con este término nos referimos a la desviación del orden de magnitud fino del parámetro que se analiza cuando se realiza el procedimiento de oclusión. Se refleja el valor promedio siempre de 3 mediciones y la media y desviación estándar de la PEEP-I promediada de las 52 mediciones fue de 6,44± 2,70 puntos. Sin embargo, el lavado de barrido del capnograma tiene una imprecisión de 6,19 ±2,11 puntos. Da la sensación de que, como en la mayoría de las ciencias experimentales, cuando más nos aproximamos a mediciones de parámetros

muy fundamentales mayor es la incertidumbre sobre todo en sistemas complejos. De esta misma manera Werner Karl Heisenberg (Wurzburgo, Alemania, 1901-1976) físico alemán galardonado con el Premio Nobel de Física en 1932 por formular el principio de incertidumbre, una contribución fundamental al desarrollo de la teoría cuántica que afirma que es imposible medir simultáneamente de forma precisa la posición y el momento lineal de una partícula, vemos cómo nuestras mediciones cuando más pretendemos acercarnos a un valor exacto de un sistema tan complejo como el pulmón mayor es la incertidumbre medida aquí como desviación estándar. Nuestro método minimiza la imprecisión, probablemente porque al incidir sobre un extremo (el mínimo valor de PEEP-I) y no sobre un promedio de valores muy heterogéneos cambiantes y complejos se aleja de esta imprecisión resultando así ser un parámetro más robusto.

11-Trabajar en la PEEP-I dinámica podría reducir la PEEP total del sistema

Nuestro método detecta la PEEP-I dinámica y proponemos que trabajar en esta PEEP (esto es, ajustar la PEEP externa en base a este valor y no al valor generado por el método de oclusión) es protector. Esta protección proviene del hecho anteriormente mencionado de que al tratarse del valor mínimo de PEEP-I no se superará nunca la presión en ningún alveolo, no se producirá sobre distensión. Pero además, si en el entorno de este teórico alveolo al que estamos tratando, hay otros con diferentes y superiores valores de PEEP-I, por un fenómeno de Pendelluf⁸¹ estos tenderían a vaciarse produciéndose un efecto capaz de bajar las presiones en el sistema. Dicho de otra manera ajustar

la PEEP externa en base a la dinámica favorecerá la reducción global de la PEEP-I.

12 – Comportamiento del método de Barrido en ventilación espontánea

El método tiene no obstante una limitación, genera errores en sujetos en ventilación espontánea pese a no interferir con la mecánica. Para usar esta técnica es necesario conseguir que el sujeto en cuestión esté perfectamente adaptado al respirador migrando por si mismo de un modo asistido a un modo controlado (este modo Dual conocido como S/T Spontaneous/Timed está presente en todos los respiradores). Tampoco puede hacerlo el método de oclusión. Esto se debe a que en ambos casos se precisa aislar la contracción activa voluntaria o no de la musculatura espiratoria que en su afán de vaciar el pulmón de aire atrapado puede incrementar de manera involuntaria el valor de la PEEP-I resultando este sobreestimado. Esto no ocurre con el procedimiento de presión esofágica siempre que disponga de un sensor gástrico, pero lo tedioso y complejo del análisis lo descartan como opción para mediciones en tiempo real. No obstante, cuando estos pacientes graves en ventilación mecánica asistida invasiva o no invasiva alcanzan una situación de confort mecánico o con un nivel optimo de sedoanalgesia entran en ventilación controlada. En este escenario nos atrevemos a aventurar la potencial utilidad de este nuevo método para identificar y tratar la PEEP-I respiración a respiración. Serán necesarios estudios en esta población para consolidar esta afirmación.

No obstante, aunque aún no hay solución para el problema de la detección de la PEEP-I en ventilación espontánea quizás debamos considerar que es en aquellos pacientes obstructivos que por la severidad de su condición clínica precisan una intubación oro traqueal en los que definitivamente la monitorización continua de este parámetro es especialmente útil.

13-Logros derivados de la presente Tesis doctoral

13-a Publicaciones

En primer lugar fue laborioso pero muy gratificante poder publicar la Tesis doctoral en la prestigiosa revista **Critical Care**.

Heili-Frades et al. *Critical Care* (2019) 23:192
<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2430-9>

Critical Care

RESEARCH

Open Access

Continuous monitoring of intrinsic PEEP based on expired CO₂ kinetics: an experimental validation study



Sarah Heili-Frades^{1,3}, Fernando Suarez-Sipmann^{2,3,4*}, Arnoldo Santos⁵, Maria Pilar Carballosa¹, Alba Naya-Prieto¹, Carlos Castilla-Reparaz⁶, Maria Jesús Rodríguez-Nieto^{1,3}, Nicolás González-Mangado^{1,3} and German Peces-Barba^{1,3}

Citation			Impact
6.959 - 2-year		Impact	Factor
6.880 - 5-year		Impact	Factor
2.313 - SNIP	(Source-Normalized	Impact per	Paper)
2.540 - SJR	(SCImago	Journal	Rank)

Usage

5,265,622 Downloads

20,491 Altmetric Mentions

RESEARCH

Open Access

Continuous monitoring of intrinsic PEEP based on expired CO₂ kinetics: an experimental validation study



Sarah Heili-Frades^{1,3}, Fernando Suarez-Sipmann^{2,3,4*}, Arnoldo Santos⁵, Maria Pilar Carballosa¹, Alba Naya-Prieto¹, Carlos Castilla-Reparaz⁶, Maria Jesús Rodríguez-Nieto^{1,3}, Nicolás González-Mangado^{1,3} and German Peces-Barba^{1,3}

Abstract

Background: Quantification of intrinsic PEEP (PEEPi) has important implications for patients subjected to invasive mechanical ventilation. A new non-invasive breath-by-breath method (etCO₂D) for determination of PEEPi is evaluated.

Methods: In 12 mechanically ventilated pigs, dynamic hyperinflation was induced by interposing a resistance in the endotracheal tube. Airway pressure, flow, and exhaled CO₂ were measured at the airway opening. Combining different IE ratios, respiratory rates, and tidal volumes, 52 different levels of PEEPi (range 1.8–11.7 cmH₂O; mean 8.45 ± 0.32 cmH₂O) were studied. The etCO₂D is based on the detection of the end-tidal dilution of the capnogram. This is measured at the airway opening by means of a CO₂ sensor in which a 2-mm leak is added to the sensing chamber. This allows to detect a capnogram dilution with fresh air when the pressure coming from the ventilator exceeds the PEEPi. This method was compared with the occlusion method.

Results: The etCO₂D method detected PEEPi step changes of 0.2 cmH₂O. Reference and etCO₂D PEEPi presented a good correlation (R^2 0.80, $P < 0.0001$) and good agreement, bias = 0.26, and limits of agreement ± 1.96 SD (2.23, – 2.74) ($P < 0.0001$).

Conclusions: The etCO₂D method is a promising accurate simple way of continuously measure and monitor PEEPi. Its clinical validity needs, however, to be confirmed in clinical studies and in conditions with heterogeneous lung diseases.

Keywords: Intrinsic PEEP, Dynamic hyperinflation, CO₂, Volumetric capnography, Mechanical ventilation

Introduction

Intrinsic PEEP results from a delayed lung emptying when expiration is interrupted by the next inspiratory effort, before the lung has reached a static equilibrium volume. Its magnitude is affected by tidal volume (VT), expiratory time, airway resistance, and respiratory system compliance [1–3] and has important clinical consequences in a wide range of respiratory conditions, being particularly relevant during mechanical ventilation (MV).

During spontaneously breathing, PEEPi can only be determined by simultaneously recording esophageal

pressure and airway flow tracings. Under passive invasive MV, the simple observation of real-time airflow and airway pressure vs time waveforms at the point of end-expiration can easily identify the presence of PEEPi [4–6]. In fact, the persistence of airflow at end-expiration is an indication that alveolar pressure remains higher than the applied external PEEP [7]. This level can then be quantified by performing an expiratory hold maneuver, the so-called occlusion method (OM), allowing this pressure to reach the measurement site in the ventilator. Such a maneuver is not suitable during spontaneous breathing and provides only intermittent measurements.

We have developed a new method for determining and quantifying the level of PEEPi level based on the end-tidal dilution of the capnogram curve (etCO₂D)

* Correspondence: suarezsipmann@surgsi.uv.es

²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

³CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto Carlos III, Madrid, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

while constant pressure is applied in the airway during expiration. This design allows an assessment of the individual level of PEEP_i on a breath-by-breath basis. In the current study, we evaluated the performance of this new method comparing it with the occlusion method in an experimental porcine model.

Methods

Animal instrumentation and experimental setup

This study was approved by the animal ethics committee of the institution. After intramuscular injection of atropine (1 mg kg⁻¹), xylazine (10 mg kg⁻¹), and ketamine (10 mg kg⁻¹), animals were intubated and mechanically ventilated through a 7-mm endotracheal tube. Anesthesia and analgesia were maintained by infusion of propofol (5–10 mg kg⁻¹ min⁻¹) and remifentanyl (0.2–0.6 mcg kg⁻¹ min⁻¹). A venous catheter was inserted into the main auricular vein for drug and fluid administration and a femoral artery by sterile surgical preparation for hemodynamic monitoring. Ringer's lactate solution was continuously infused at a rate of 5 mL kg⁻¹ h⁻¹; heart rate, surface ECG, and oxygen saturation were continuously monitored (SC9000, Siemens, Erlangen, Germany). During animal instrumentation and “washout” periods, a Servo I ventilator (Servo-i, Maquet, Critical Care, Solna, Sweden) was used, while during the experimental setup, a single-limb BiPAP respirator (Respironics BiPAP ST) was used.

For volumetric capnography (V_{cap}) measurements, a mainstream CO₂ sensor mounted on an adaptor including a fixed orifice pneumotachograph was placed between the tracheal tube and the Y-piece of the ventilator tubing and connected to a NICO monitor (Philips/Respironics, Wallingford, CT, USA). V_{cap} data and lung mechanics were continuously recorded by a specific software (DataCol, Philips/Respironics, Wallingford, CT, USA).

The end-tidal CO₂ dilution method

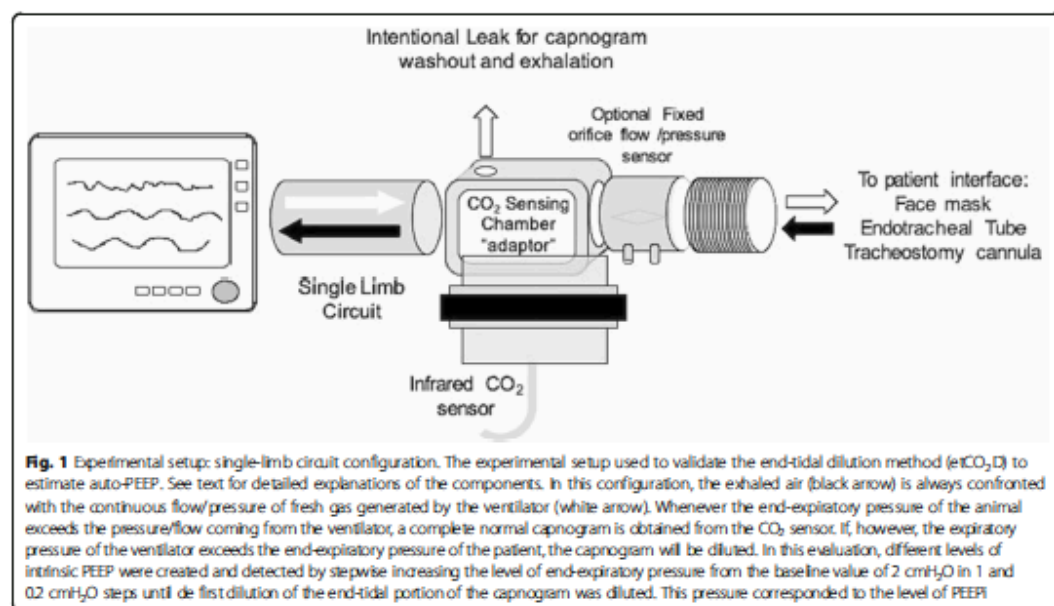
The principle is based on the analysis of the expiratory CO₂ waveform, i.e., the capnogram either in the time or the volume domain. First, a conventional infrared CO₂ sensor attached to its sensing chamber (commonly referred to as an adaptor) is placed as close as possible to the airway opening. This is between the face mask or the endotracheal tube and the distal end of the circuit in a single-limb circuit configuration or the Y-piece in a double-limb circuit configuration. Second, a small intentional leak must be included in the adaptor in order to allow for the dilution of the capnogram to occur. Third, in such setup, the exhaled air is always confronting a pressure or flow coming from the ventilator. Whenever the end-expiratory pressure from the lung is higher than the end-expiratory pressure coming from the ventilator, the exhaled breath will produce a

normal, complete capnogram. However, whenever the expiratory pressure coming from the ventilator is higher than that from the patient or animal, the capnogram will be diluted by the fresh gas coming from the ventilator. The presence of the leak in the adaptor is therefore necessary to detect the CO₂ dilution point during expiration, which corresponds to an equilibrium of expiratory pressures coming from the lung and the ventilator. Fourth, in the presence of PEEP_i, by stepwise increasing the end-expiratory pressure of the ventilator, the first point at which the end portion of the capnogram is diluted will correspond to this equilibrium thereby providing a quantitative estimate of the level of PEEP_i (Fig. 1). In the current evaluation, we have used a single-limb configuration and a non-invasive mechanical ventilator. The adaptor was a conventional CO₂-Flow sensor (Respironics/Philips, Wallingford, CT, USA) used for volumetric capnography in which a simple small hole (2 mm) was drilled in the sensing chamber to create the intentional leak. As mentioned, the method also works in a double-limb circuit configuration in which the location in the center of mass of the two limbs is essential (Additional file 1: Figure S2 in the supplemental material for the double-limb configuration setup).

Study protocol

To create different PEEP_i conditions, an increased airway resistance was generated by the interposition of a fixed simple short 2–3-cm cylindrical tube with a reduced internal diameter (4.67 mm, 14F) at the airway opening before the flow sensor and the CO₂ sensing chamber with the leak. The same resistance, CO₂ sensor, and adapter (CO₂-Flow sensor, Respironics/Philips Wallingford, CT, USA) were used in all experiments. All measurements were performed by the same researcher, always with the presence of at least one of the other research team members.

The different PEEP_i conditions were then established by creating a combination of I:E ratios (by modifying inspiratory time and respiratory rate) and tidal volumes (by modifying inspiratory pressures). We used different inspiratory times from 30 to 80% (usually in 10% incremental steps), a respiratory rate from 20 to 30 bpm (in 5 bpm steps), and inspiratory pressures from 20 to 25 cmH₂O, resulting in tidal volumes of 150 to 400 mL. To create the increasing levels of PEEP_i, we used the inspiratory times as the reference combining the increasing values with different rates and inspiratory pressures. A minimum level of end-expiratory pressure of 2 cmH₂O was maintained during all measurements. PEEP_i levels were not randomized, and therefore, we introduced washout periods between each level to make conditions as independent as possible from each other. Washout periods consisted of reconnection to a Servo-i ventilator



followed by 5–10 min of conventional ventilation using PEEP 2 cmH₂O, respiratory rate of 20, I:E 1:2, and a FIO₂ of 0.4. As the animals were healthy without parenchymal or airway disease, we considered this time enough for the lung to recover its baseline end-expiratory lung volume and alveolar end-expiratory pressure. This time has also been used in previous studies analyzing the respiratory system mechanics in pigs [8].

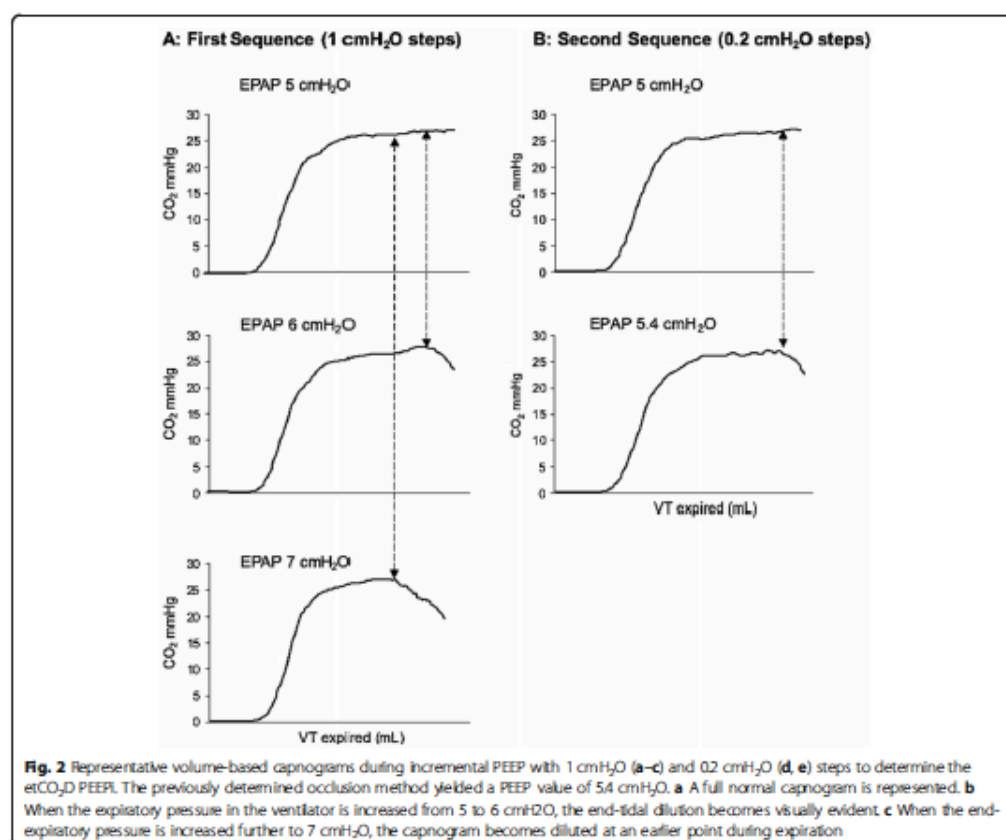
Airway pressure, flow, and exhaled CO₂ were measured at the airway opening using a conventional fixed-orifice flow/pressure sensor (Respironics/Philips, Wallingford CT, USA) and recorded and analyzed by a customized software (DataCol, Respironics/Philips, Wallingford, CT, USA). At each experimental condition, the reference level of PEEPi was averaged from a triplicate occlusion measurement. Occlusions were performed by clamping the ventilator limb proximal to the pneumotachograph at early expiration identified visually on the pressure time waveform tracing. Immediately thereafter, expiratory pressure was increased from its baseline value of 2 cmH₂O, in 1 cmH₂O steps until two steps after the first dilution of the end-tidal portion of the capnogram was observed. Thereafter, the end-expiratory pressure was decreased in similar steps until the end-tidal dilution disappeared and a normal capnogram was restored. These two sequences were then repeated but applying PEEP steps of 0.2 cmH₂O, the smallest change the experimental ventilator allowed. During the step PEEP changes, all other

ventilator settings chosen to create the desired level of PEEPi (i.e., inspiratory time, respiratory rate, and inspiratory pressure) remained unchanged.

The expiratory pressure level corresponding to the first detected dilution of the end-tidal portion of the capnogram (etCO₂D) was identified and compared with the level obtained by the occlusion method (OM). Figure 2 illustrates an example of PEEPi estimation based on the etCO₂D method.

Statistical analysis

Data are expressed as mean ± standard deviation unless specified otherwise. Normality was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Correlation between PEEPi measured by OM and etCO₂D was expressed as the squared Pearson's coefficient. Difference between these two measurements was tested by Student's *t* test, and Bland-Altman analysis was used to compare the agreement between them. Statistical analysis was performed using the SPSS software (SPSS 19.0; IBM, Chicago, IL). Measurements were treated as independent. In order to control the interventions by the effect of using several measurements in the same pig, we tested our results post oc by means of a mixed effect linear model using animals as a random effect. An intraclass correlation coefficient was calculated to describe to what extent the dilution method resembles the occlusion method accounting for the random effect that could have been introduced by the animals. A *P* ≤ 0.05 was considered as



statistically significant. An estimation of the sample size was not made since we did not know the magnitude of the effect (the difference between the measurements), and therefore, the number of measurements in this exploratory study was decided arbitrarily. A sample size of 50 measurements was used in the current analysis.

Results

Twelve female large white, 4–6-week-old pigs (median weight, 25 kg [minimum to maximum, 23 to 27 kg]) were included in this analysis. A total of 52 PEEP_i levels in 12 animals were analyzed. Those levels were achieved by inspiratory times of 1.4 ± 0.5 s (range 0.6–2.4), respiratory rates of 24.6 ± 3.4 bpm (range 20–30), and inspiratory pressures of 22 ± 2.2 (range 20–25 cmH₂O). Figure 2 illustrates an example of how the etCO₂D detected the level of PEEP_i. In Table 1, we present our data rearranged and grouped according to different levels of PEEP_i: low, moderate, and high with the range of ventilator settings used.

The etCO₂D method detected step changes of 0.2 cmH₂O as confirmed by the good correlation obtained between both methods (R^2 0.80, $P < 0.001$), Fig. 3. No differences were found between OM PEEP_i 6.19 ± 2.11 cmH₂O and EtCO₂D PEEP_i 6.45 ± 2.70 cmH₂O; $P < 0.142$.

The reference and the etCO₂D methods also presented a good agreement, bias -0.26 , and limits of agreement ± 1.96 SD (2.23; -2.74 cmH₂O; Fig. 4). A significant trend was observed in the Bland-Altman plot resulting in a regression equation of $Y = -1.38 + 0.26X$; R^2 0.237 Sig < 0.0001 . This suggests a possible underestimation by the etCO₂D method at higher PEEP_i levels.

Although we considered “a priori” that measurements were independent as they were made under different ventilatory conditions after a washout period and that most variability would come from the artificially created PEEP_i, we tested whether our assumption was correct. For this purpose, a mixed effect linear model using animals as a random effect was performed. The likelihood

Table 1 Arrangement of data according to low, moderate, and high levels of PEEP

PEEP level	Ventilator settings			OM (cmH ₂ O)	etCO ₂ D (cmH ₂ O)
	TI (%)	RR (bpm)	Insp. Pressure (cmH ₂ O)		
Low	30–40	20–25	20–25	3.01 ± 0.73	3.66 ± 0.93
Moderate	40–60	25–30	20–25	5.49 ± 1.38	5.19 ± 1.05
High	50–80	25–30	20–25	8.97 ± 1.51	7.87 ± 1.42

TI inspiratory time, RR respiratory rate, Insp. Pressure inspiratory pressure, OM occlusion method, etCO₂D capnogram dilution method

ratio test comparing such a mixed effect model against a one-level ordinary linear regression was not significant ($P = 1$). Also, the slope of the relationship was the same in the two tested models with only a small difference in confidence intervals (0.69 [0.61–0.79] for a mixed effect model vs 0.69 [0.60–0.79] for an ordinary linear regression). Finally, the Akaike information criteria were similar for both models (148 for the mixed effect models vs 144 for the ordinary linear regression). Intraclass correlation coefficient for the overall data was 0.87 (95% confidence interval 0.78; 0.92).

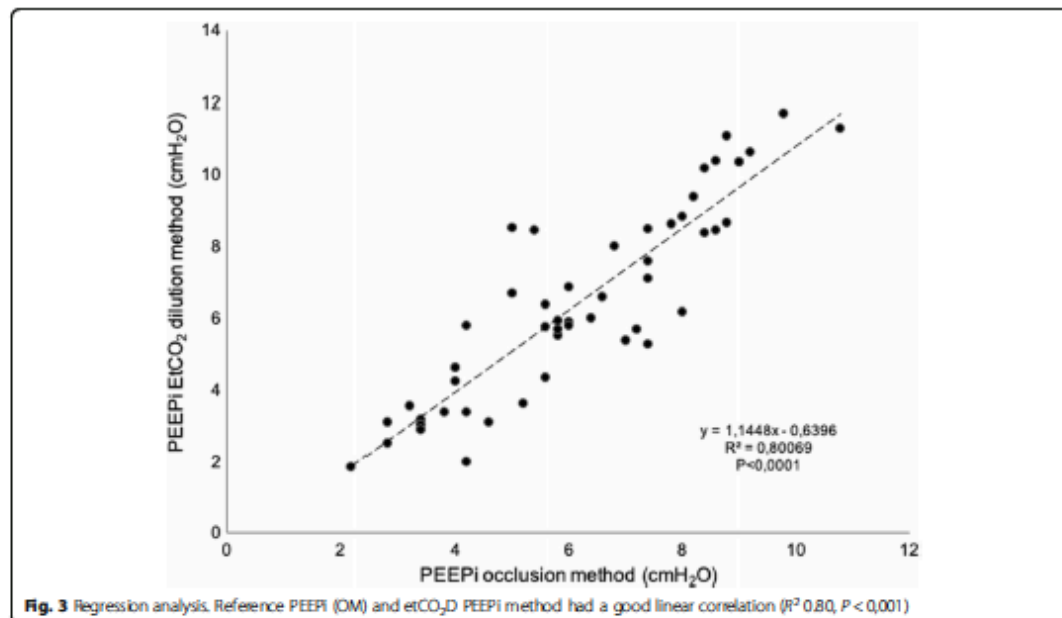
Incremental and decremental end-expiratory pressure levels in both 1 and 0.2 cmH₂O PEEP steps always resulted in exactly the same PEEPi values. We therefore assume that no major changes in lung heterogeneity due to atelectasis influenced our measurements.

Discussion

In this study, we are presenting the first validation of a novel non-invasive method based on expired CO₂ kinetics

measured by conventional capnography for measuring PEEPi under passive ventilatory conditions. We compared its performance with the clinical reference occlusion method. We found good accuracy and acceptable precision for this new method making it a potentially helpful monitoring option to detect PEEPi during mechanical ventilation. The potential advantage of this method is that it can estimate PEEPi in non-passive breathing conditions and could therefore be useful to estimate PEEPi during spontaneous breathing during invasive mechanical ventilation. As PEEPi changes dynamically, the system could be useful to detect and monitor these changes by modifications in the end-tidal dilution pattern or by changes in the level of external PEEP or CPAP.

The presence of PEEPi can have important clinical consequences such as lung hyperinflation, barotrauma, increased work of breathing, patient-ventilator asynchrony, weaning failure, and impaired hemodynamics with decreased blood pressure and cardiac output.



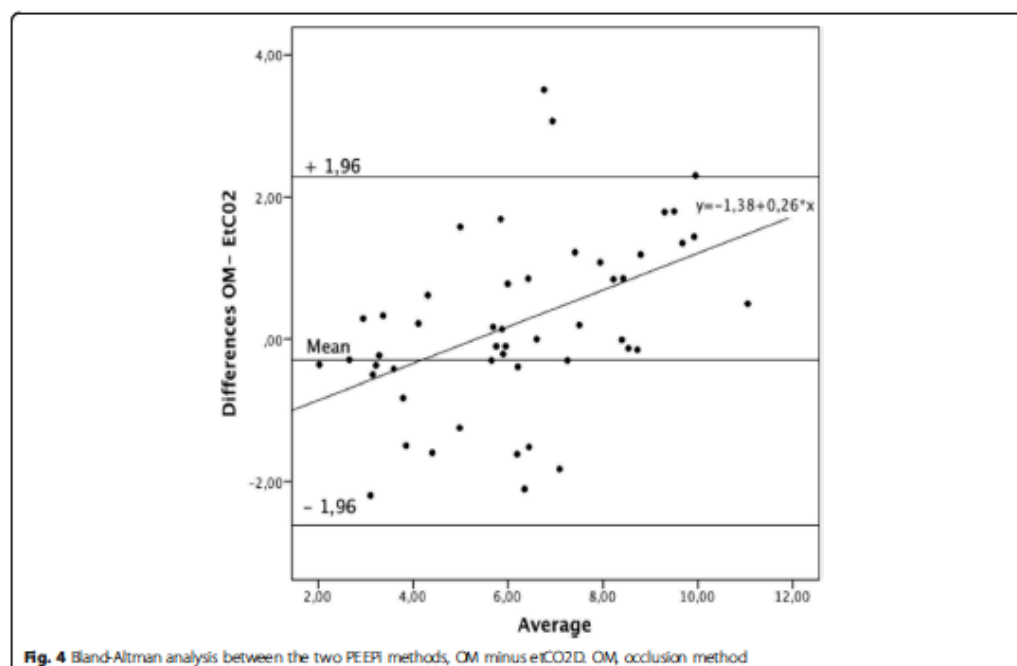


Fig. 4 Bland-Altman analysis between the two PEEPi methods, OM minus etCO₂D. OM, occlusion method

A recognized problem is the difficulty to clinically measure PEEPi especially in non-passive conditions. The reference method for the clinical estimation of PEEPi in static conditions is the end-expiratory occlusion method. Pausing expiration by performing an expiratory hold maneuver for 3–5 s allows alveolar pressure to equilibrate with the pressure sensor in the ventilator. Static PEEPi (PEEPi-stat), as measured by the occlusion method, represents the average end-expiratory elastic recoil of the respiratory system at the lung volume at which the airway occlusion occurs. During the airway occlusion, both stress adaptation phenomena and equilibration of lung units with different regional time constants after emptying occur. In addition, it will underestimate PEEPi when peripheral units occlude and lose communication with the central airways. In contrast, there is also the possibility to estimate a dynamic PEEPi (PEEPi-dyn) which reflects the difference between the set external PEEP and the airway end-expiratory pressure at the onset of inspiratory flow. This can be easily done qualitatively by simple observation of the pressure-time and flow-time ventilator waveforms.

If the physiological meaning of PEEPi-stat is rather straightforward, that of PEEPi-dyn is still under debate [9]. It is said to represent the lowest regional pressure coming from early-emptying alveoli, i.e., those with the shortest time constants [10–12]. It is thus the lowest

initial pressure that must be overcome either by the muscular effort or by the positive pressure of the ventilator to start the inspiratory flow. In normal healthy lungs, both static and dynamic PEEPi should have very similar values. However, in heterogeneously diseased lungs such as in severe obstructive pulmonary disease, PEEPi-stat is usually much higher than PEEPi-dyn reflecting the wide range of time constants and the dissipation of lung viscoelastic forces. This systematic underestimation of PEEPi-stat (measured by the occlusion method) by PEEPi-dyn has been well described during spontaneous breathing [13] as well as during assisted [14, 15] and controlled [16] mechanical ventilation. The difference can be quite large during controlled mechanical ventilation with reported PEEPi-dyn values of only 25–30% of measured PEEPi-stat [17]. We believe that the proposed etCO₂D method measures a PEEPi-dyn as it detects the dilution in non-static conditions which should reflect the lowest PEEPi value of the system corresponding to the most early emptying units. We chose a model of healthy, non-heterogeneous lungs for our first validation in order to obtain the most similar values between the occlusion and the dilution methods.

When rearranging our data in three groups according to high, moderate, and low PEEPi values (Table 1), we found that at lower and moderate PEEPi values, the dilution

method had the lowest differences with the occlusion method (average of the differences of $-0.64 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 0.19$). At the highest levels of PEEPi however, we always found that the dilution method resulted in lower values than the occlusion method with an increased average of the differences of $1.10 \pm 0.08 \text{ cmH}_2\text{O}$. Nevertheless, at the highest air trapping conditions, the difference between the methods was less than $1.88 \text{ cmH}_2\text{O}$. This confirms that we studied fairly homogeneous lungs and that these differences may also be related to gravitational changes in normal lungs. This could explain the trend observed in the Bland-Altman plot where at higher levels of PEEPi-stat, the etCO_2D PEEPi progressively underestimated PEEPi-stat.

There are other several newly described methods to measure PEEPi. The latest generation ventilators continuously measure instantaneous airway pressure and flow with high accuracy. By introducing short expiratory holds, PEEPi can be continuously or semi-continuously measured using multiple linear regression and least-squares fit analysis [3]. Bellani et al. [18] recently described a method to estimate auto-PEEP based on the delay between the onset of the electrical activity of the diaphragm and the inspiratory flow. However, this method requires a special nasogastric tube, the EAdi catheter, and can only be applied with one specific mechanical ventilator.

Limitations

Our study has a number of limitations that need to be addressed. As mentioned, this is a limited first evaluation study performed in a rather small number of animals. Even though the steps were not randomized and an average of 4 to 5 measurements were performed in each animal, the introduction of washout periods allowed us to analyze 52 independent PEEPi measurements as the mixed effect linear model confirmed. Our model included only healthy animals, and there is currently no information on how the method performs in heterogeneous lung conditions. Furthermore, this first experimental evaluation PEEPi was artificially created and does not reflect true clinical conditions. Our results should therefore be interpreted with caution. As the method is based on the detection of a difference in expiratory pressure between the subject and the ventilator at the airway opening, it should be able to detect any difference also in patients; the exact meaning of which and its real clinical value and use will have to be elucidated in studies involving patients with PEEPi related to pathological conditions of the lung. As discussed earlier, the proposed etCO_2D method measures PEEPi-dyn, and therefore, differences with the occlusion method are expected to be larger in heterogeneous lungs. This could however be an advantage when monitoring

during mechanical ventilation as the PEEPi-dyn is the one acting during active breathing and has important clinical consequences as it reflects the pressure needed to be overcome to start inspiration. However, any translation of our findings or interpretations to human injured lungs cannot be made at this stage.

Finally, we have evaluated this method only during passive breathing. According to its working principle, it should also be able to provide an equally good estimate in spontaneously breathing conditions but this will have to be validated in future studies.

Conclusions

In this experimental model of healthy homogeneous lungs, under passive breathing conditions, the presented end-tidal dilution method provided good estimates of the level of intrinsic PEEP when compared with the clinical reference occlusion method.

Additional files

Additional file 1: Figure S1. Experimental setup in a single-limb circuit configuration. Figure S2. Setup for a double-limb circuit configuration. (ZIP 161 kb)

Acknowledgements

To Ignacio Mahillo Fernández Ph.D. from the Department of Biostatistics and Epidemiology, IS-Fundación Jiménez Díaz UAM, Madrid, Spain, for his statistical data analysis.

Funding

CIBERES CB06/06/0009-2015; Arnoldo Santos has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 796721.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

SH-F, IS-S, AS, and GP-B participated in the device design, performed the experiments, and wrote the article. MPC, AN-P, and CC-R helped in the experimental procedures. MJRN and NGM participated in the device design. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

For animal experiments, PROEX 313-15. Madrid, Spain.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Intermediate Respiratory Care Unit, Pulmonology Department, IS-Fundación Jiménez Díaz, UAM, CIBERES, Madrid, Spain. ²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain. ³CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto Carlos III, Madrid, Spain. ⁴Department of surgical

Sciences, Section of Anesthesia and Critical Care, Hedenstierna Laboratory, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden. ⁵ITC Ingeniería y Técnicas Clínicas, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain. ⁶Department of Experimental Surgery, IS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain.

Received: 24 October 2018 Accepted: 10 April 2019

Published online: 29 May 2019

References

- Kondili E, Alexopoulos C, Priniakakis G, Xirouchaki N, Georgopoulos D. Pattern of lung emptying and expiratory resistance in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. 2004;30(7):1311–8.
- Reuzy B, Muriano D, Talamo C, Aubier M, Pariente R, Milic-Emili J. Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(9):822–7.
- Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the AutoPEEP effect. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(1):166–70.
- Iotti GA, Braschi A. Measurements of respiratory mechanics during mechanical ventilation. *Rhazum*: Hamilton Medical Scientific Library; 1999.
- Laghi F, Goyal A. Auto-PEEP in respiratory failure. *Minerva Anestesiol*. 2012; 78:201–21.
- Blanch L, Bernabé F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2005;50(1):110–23.
- Brochard L. Intrinsic (or auto-) PEEP during controlled mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2002;28(10):1376–8.
- Schumann S, Goebel U, Habenstroh J, Vimala L, Schneider M, Lichtwardt-Aschoff M, Guttman J. Determination of respiratory system mechanics during inspiration and expiration by Flow-controlled Expiration (FLIX): a pilot study in anesthetized pigs. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(1):19–28.
- Appendini L. About the relevance of dynamic intrinsic PEEP (PEEP_{dyn}) measurement. *Intensive Care Med*. 1999;25:252–4.
- Younes M. Dynamic intrinsic PEEP (PEEP_{dyn}). Is it worth saving? (editorial). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1608–9.
- Hernandez P, Navalesi P, Maltais F, Gushanay A, Gottfried SB. Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in anesthetized cats. *J Appl Physiol*. 1994;76(6):2437–42.
- Zakynthinos SG, Vasilakopoulos T, Zakynthinos E, Rousos C. Accurate measurement of intrinsic positive end-expiratory pressure: how to detect and correct for expiratory muscle activity. *Eur Respir J*. 1997;10(3):522–9.
- Petrof BJ, Legaré M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:281–9.
- Appendini L, Patesio A, Zandroni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1069–76.
- Zakynthinos SG, Vasilakopoulos T, Zakynthinos E, Rousos C, Tzelepis GE. Correcting static intrinsic positive end-expiratory pressure for expiratory muscle contraction: validation of a new method. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:785–90.
- Maltais F, Reissmann H, Navalesi P, Hernandez P, Gushanay A, Ranieri VM, Sovilj M, Gottfried SB. Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1318–24.
- Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEP_i). *Intensive Care Med*. 1995;21:522–36.
- Bellani G, Coppadoro A, Patroniti N, Turella M, Arigoni Marocco S, Grasselli G, Mauri T, Pesenti A. Clinical assessment of auto-positive end-expiratory pressure by diaphragmatic electrical activity during pressure support and neurally adjusted ventilatory assist. *Anesthesiology*. 2014;121:563–71.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

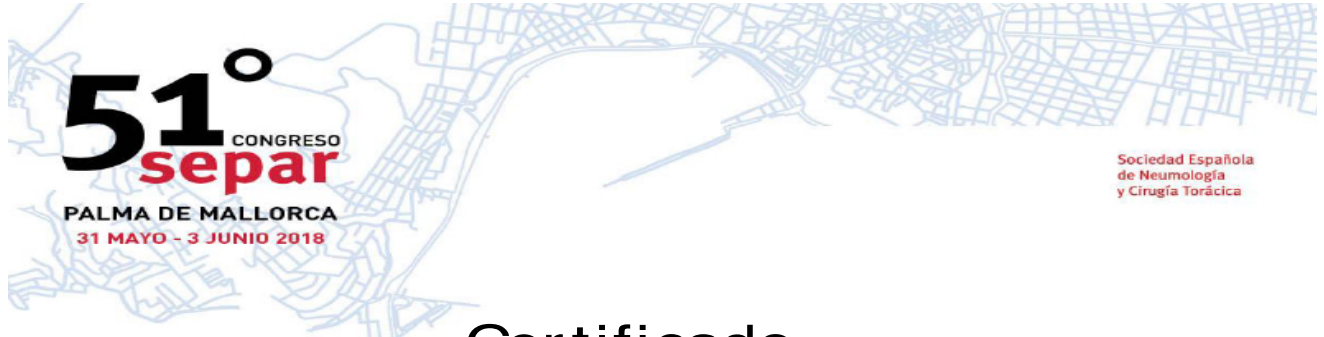
Learn more biomedcentral.com/submissions



13-b CONGRESOS

Los resultados de esta tesis doctoral han sido presentados en el

51 CONGRESO NACIONAL SEPAR



Certificado Póster

A favor de:

**SARAH Heili Frades, GERMAN Peces-Barba
Romero, FERNANDO Suarez Sipmann, MARIA
JESÚS Rodríguez Nieto**

por la presentación como POSTER del trabajo:

**“DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN DISPOSITIVO
PARA LA DETECCIÓN NO INVASIVA RESPIRACIÓN A
RESPIRACIÓN DE LA AUTOPEEP DURANTE LA
VENTILACIÓN MECÁNICA”**

presentado en el 51º Congreso Nacional de la
Sociedad Española de Neumología y Cirugía
Torácica (SEPAR) celebrado en Palma, del 31 Mayo
al 3 de Junio de 2018.

Y para que conste donde convenga se expide el
presente certificado.

Dr. Borja García-Cosío
Presidente 51º Congreso Nacional SEPAR



#146 - Resumen

“DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN DISPOSITIVO PARA LA DETECCIÓN NO INVASIVA RESPIRACIÓN A RESPIRACIÓN DE LA AUTOPEEP Y HETEROGENEIDAD PULMONAR EN SUJETOS SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA”

TRS / VM / CRC / Fisiopatología

Sarah Heili Frades¹, Fernando Suárez Sipmann², Arnoldo Santos Oviedo³, María Del Pilar Carballosa De Miguel¹, Alba Naya Prieto¹, Carlos Castilla Reparaz⁴, María Jesús Rodríguez Nieto⁵, Nicolás González Mangado⁶, Germán Peces Barba⁷

1. Intermediate Respiratory Care Unit. Pulmonology Department. IIS-Fundación Jiménez Díaz. UAM. CIBERES., Madrid, Madrid, España
2. Department of surgical Sciences, Section of Anesthesia and Critical Care, Uppsala University Hospital, Hedenstierna Laboratory, Uppsala, Sweden; CIBERES; Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de la Princesa. Madrid , Spain., Madrid, Madrid, España
3. ITC Ingeniería y técnicas clínicas. CIBER de enfermedades respiratorias (CIBERES), Madrid, Madrid, España
4. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Experimental Surgery., Madrid, Madrid, España
5. Pulmonology Department. IIS-Fundación Jiménez Díaz. UAM. CIBERES, Madrid, Madrid, España
6. Head of Pulmonology Department. IIS-Fundación Jiménez Díaz. UAM. CIBERES, Madrid, Madrid, España
7. Head of Intermediate Respiratory Care Unit. Pulmonology Department. IIS-Fundación Jiménez Díaz. UAM. CIBERES., Madrid, Madrid, España

Introducción

Presentamos un método no invasivo para la determinación del nivel de autoPEEP basado en la dilución del end-tidal del capnograma volumétrico (etCO₂D) utilizando un sensor de CO₂ modificado, una fuga controlada y una válvula unidireccional. Una de las ramas está conectada a un ventilador capaz de mantener una presión espiratoria constante y la otra está abierta a la atmósfera. Si situamos el analizador de CO₂ en el extremo próximo al paciente siempre que la presión final espiratoria del paciente (autoPEEP) sea mayor que la presión proveniente del ventilador se obtendrá un capnograma completo. En cuanto la presión espiratoria del ventilador supere el nivel de autoPEEP del paciente el capnograma se diluirá con gas fresco proveniente del ventilador indicando el punto de presión de autoPEEP

Material y métodos

. Se estudiaron 12 cerdos (30 kg) sometidos a ventilación mecánica bajo anestesia, en los que se indujo autoPEEP mediante la interposición de una resistencia en el extremo proximal del tubo endotraqueal. Los valores de presión, flujo y CO₂ espirado se midieron en la vía aérea. Para la detección del nivel de autoPEEP, el nivel de presión final espiratoria del ventilador se modificó en pasos de 0,2 cmH₂O.

02.01 - Acute critical care

15427

Continuous monitoring of autoPEEP based on capnography. An animal validation study.

Experimental approaches, Mechanical ventilation - interactions and complications, Lung mechanics

S. B. Heili Frades Zimmermann¹, F. Suarez-Sipmann², A. Santos³, M. D. P. Carballosa De Miguel¹, A. Naya¹, M. J. Rodriguez-Nieto¹, N. González- Mangado¹, G. Peces -barba¹

¹Intermediate Respiratory Care Unit, IIS-Fundación Jiménez Díaz Quirón Salud, Madrid, CIBER de enfermedades respiratorias (CIBERES), REVA Network., Pulmonology - MADRID (Spain),

²Department of surgical Sciences, Section of Anesthesia and Critical Care, Uppsala University Hospital, Hedenstierna Laboratory, Uppsala, Sweden; CIBERES; Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de la Princesa. Madrid , Spain. - MADRID (Spain), ³ITC Ingeniería y técnicas clínicas.CIBER de enfermedades respiratorias (CIBERES) - MADRID (Spain)

Purpose: Quantification of autoPEEP has important implications for patients subjected to invasive mechanical ventilation. A new non-invasive breath by breath method (etCO₂D) for determination of autoPEEP is evaluated.

Materials and Methods: In twelve mechanically ventilated pigs, dynamic hyperinflation was induced by interposing a resistance in the endo-tracheal tube.

Airway pressure, flow and exhaled CO₂ were measured at the airway opening.

Combining different I:E ratios, respiratory rates and tidal volumes, 52 different levels of autoPEEP (range 1,8-11,7 cmH₂O; mean 8,455±0,32 cmH₂O) were studied. The etCO₂D is based on the detection of the end-tidal dilution of the capnogram. This is measured at the airway opening by means of a CO₂ sensor customized with a 2mm leak and a unidirectional valve. This will allow to detect a capnogram dilution when the pressure coming from the ventilator exceeds the autoPEEP. This method was

23/01/2019

1/2

International symposium of mechanical Ventilation Cáceres

INFORMACIÓN GENERAL DEL SIMPOSIUM

Destinatarios:

- Neumólogos, Intensivistas, Anestesiólogos, Médicos del Área de Urgencias y Pediatras. Residentes de Neumología, Anestesiología y de Cuidados Intensivos. Enfermería.

Organiza:

- Unidad de Neumología. Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres.
- Asociación de Neumólogos Cacereses (ANCA) www.ancacaceres.es, www.ancacaceres.com

Colaboran:

Servicios de Medicina Intensiva, Urgencias, Anestesia y Pediatría del Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Reconocimiento:

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

Avales Científicos solicitados:

- Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).
- Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).
- Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR).
- Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP).
- Sociedad Portuguesa de Neumología (SPP).
- Sociedad Portuguesa de Cuidados Intensivos (SPCI).
- Asociación de Neumólogos Cacereses (ANCA).
- Sociedad Extremeña del Aparato Respiratorio (SEAR).
- Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias Agrupación Extremadura (SEMES- Extremadura).
- Asociación extremeña de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor (ANESTEX).
- Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura (SPAOTEX).
- Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur (NEUMOSUR).
- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).
- Real Academia de Medicina de Salamanca.
- Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad y Políticas Sociales de la Junta de Extremadura.
- Acreditado con 1,7 créditos por la Comisión de Formación Continua de las Profesiones Sanitarias de Extremadura.

Idiomas: Español | Inglés

Sede: Complejo Cultural San Francisco. Cáceres.

Secretaría Técnica | Technical Secretary:
ORGANIZACIÓN EXTREMEÑA DE CONGRESOS, S.L. (OREXCO)
Avda. de París, 17, 1º S 10005 Cáceres
Telf. +34 927.629.404
E-mail: orexco@orexco.net
Web: www.ancacaceres.es

PROGRAMA CIENTÍFICO

➤ Jueves, 14 de Noviembre de 2019. Tarde
Thursday, November 14, 2019. Afternoon.

16:00h CURSO PRE-CONGRESO | PRE-CONGRESS COURSE
Moderadores | **Chairmen:** Dra. M. J. Martín, Dra. P. de Lucas

16:00-16:30h Monitorización de eventos y asincronías
Monitoring of events and asynchronies. Dr. J. Sayas

16:30-17:00h Organización de una unidad de agudos
Organization of an acute unit. Dra. E. Barrot

17:00-17:30h Organización de una unidad de crónicos
Organization of a chronic unit. Dra. M. González

Moderadores | **Chairmen:** Dr. J. C. Winck, Dr. J. Sayas

17:30-18:00h Novedades en interfaces, humidificación y aerosolterapia | *Novelties in interfaces, humidification and aerosoltherapy.* Dr. S. Díaz-Lobato

18:00-18:30h VNI en insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica: peculiaridades del EPOC agudizado, EAP, Obeso y fallo hipoxémico | *VNI in acute hypercapnic respiratory failure: peculiarities of exacerbated COPD, Acute Pulmonary Edema, obesity and hypoxemic failure.* Dr. E. Zamora

18:30h Acto inaugural | *Opening ceremony*

➤ Viernes, 15 de Noviembre de 2019. Mañana.
Friday, November 15, 2019. Morning

SESIÓN VNI EN PACIENTES CRÓNICOS I | NIV SESSION IN CHRONIC PATIENTS I

Moderadores | **Chairmen:** Dr. J. González-Bermejo, Dra. M. González

9:00-9:30h Unidades multidisciplinares de ELA: recursos y organización | *ALS multidisciplinary units: resources and organization*
Dr. P. A. Antón

9:30-10:00h Impacto de un programa de atención respiratoria temprana con adaptación a la VNI en pacientes con ELA (primeros resultados) | *Impact of an early respiratory care program with NIV adaptation in patients with ALS (first results presentation).*
Dr. M. Vitacca

10:00-10:30h Aclaramiento de secreciones en pacientes con patología neuromuscular | *Clearance of secretions in patients with neuromuscular disease.* Dr. J. Sancho

10:30h TELEMONITORIZACIÓN (RESMED) TELEMONITORING (RESMED)

Moderadores | **Chairmen:** Dr. M. Vitacca, Dr. C. Egea

10:30-11:00h Titulación de la VNI | *Titration of NIV*
Dr. C. Rabec

11:00-11:30h Telemonitorización ambulatoria de VNI (primeros resultados) | *NIV ambulatory telemonitoring (first results presentation).* Dr. J. L. Pepin

11:30-12:00h Descanso café | *Coffee break*

SESIÓN VNI EN PACIENTES AGUDOS I | NIV SESSION IN ACUTE PATIENTS I

Moderadores | **Chairmen:** Dr. S. Nava, Dr. M. Ferrer

12:00-12:30h Actualización en destete prolongado / fracaso de extubación | *Update in prolonged weaning/failure of extubation.*
Dr. P. Navalesi

12:30-13:00h Nuevos equipos de ventilación en pacientes críticos/semicríticos respiratorios | *New ventilation equipment in respiratory critical and semi-critical patients.* Dr. M. Luján

13:00-13:30h ¿Son realmente coste/eficientes las unidades de cuidados respiratorios intermedios? (primeros resultados) | *Are intermediate respiratory care units cost/efficient? (first results presentation).* Dra. S. Heil

13:30-14:00h Suministro de oxígeno inteligente en condiciones agudas | *Intelligent oxygen delivery in the acute setting.*
Dr. J. C. Winck

14:00h Almuerzo | *Lunch*

➤ Viernes, 15 de Noviembre de 2019. Tarde.
Friday, November 15, 2019. Afternoon

GESTIÓN DE LA LIMITACIÓN DEL FLUJO ESPIRATORIO (PHILIPS) | MANAGING EXPIRATORY FLOW LIMITATION (PHILIPS)

Moderadores | **Chairmen:** Dr. M. Luján, Dr. J. Gómez de Terreros

16:00-16:30h Retos en el manejo de pacientes con EPOC
Challenges in managing COPD patients. Dr. PMA. Calverley

16:30-17:00h Avances tecnológicos en el manejo de pacientes COPD | *Technological advances in managing COPD patients.*
Dr. ES. Sub

SESIÓN VNI EN PACIENTES AGUDOS II | NIV SESSION IN ACUTE PATIENTS II

Moderadores | **Chairmen:** Dr. S. Díaz Lobato, Dr. P. Navalesi

16:30-17:00h Redes Neuronales: predictores de mortalidad en la UCRI (presentación de primeros resultados) | *Neural Networks: predictors of mortality in the ICU (first results presentation).*
Dra. S. Heil

17:00-17:30h Oxígeno alto flujo en el fracaso respiratorio agudo hipoxémico e hipercápnico y al final de la vida | *Oxygen high flow in the hypoxemic and hypercapnic acute respiratory failure and at the end of life.* Dr. S. Nava

17:30-18:00h Detección de PEEP en ventilación mecánica (presentación de primeros resultados) | *PEEP detection on mechanical ventilation (first results presentation)*. **Dra. S. Heili**

➤ Sábado, 16 de Noviembre de 2019. Mañana
Saturday, November 16, 2019. Morning

SESIÓN SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN OBESIDAD (SHO) | OBESITY HYPOVENTILATION SYNDROME SESSION (OHS)
Moderadores | *Chairmen*: Dr. DP. White, Dr. C. Egea

9:00-9:30h Diagnóstico, epidemiología y comorbilidades
Diagnosis, epidemiology and comorbidities. Dr. J. L. Pepin

9:30-10:00h Manejo de la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda: dónde y cómo? | *Management of acute-on-chronic hypercapnic respiratory failure: where and how?*. **Dr. M. Ferrer**

10:00-10:30h Coste del tratamiento con presión positiva en la vía aérea (presentación de primeros resultados) | *Cost of the treatment with positive airway pressure (first results presentation)*.
Dr. P. Murphy

10:30-11:00h Estudio Pickwick: resultados a largo plazo en el SHO sin OSA grave (presentación de primeros resultados)
Pickwick study: Long-term results for OHS without severe OSA (first results presentation). **Dr. J. F. Masa**

SESIÓN VNI EN PACIENTES CRÓNICOS II | NIV SESSION IN CHRONIC PATIENTS II
Moderadores | *Chairmen*: Dr. C. Rabec, Dr. A. Antón

11:00-11:30h Resultados de la VMNI durante el ejercicio en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica
Results of NIMV during the exercise in patients with chronic respiratory failure. **Dr. M. Vitacca**

11:30-12:00h VMNI en EPOC estable: estrategias de ventilación NIMV in stable COPD: ventilation strategies.
Dr. J. González-Bermejo

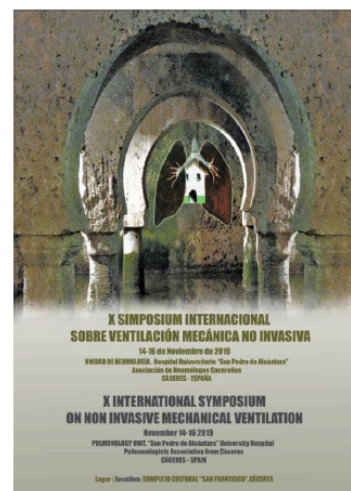
12:00-12:30h Big Data sobre VNI y EPOC ambulatorio (presentación de primeros resultados) | *Big data on ambulatory NIV and COPD*. (first results presentation). **Dr. J. Escarabill**

12:30h Epílogo y cierre | *Epilogue and closing*. **Dr. J. F. Masa**



PONENTES Y MODERADORES | SPEAKERS AND CHAIRMEN

Dr. P. A. Antón. Hospital Sta Creu i Sant Pau. Barcelona. Spain.
Dra. E. Barrot. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. Spain.
Dr. PMA. Calverley. Department of Medicine, Clinical Sciences Centre, University of Liverpool, University Hospital Aintree, Liverpool, United Kingdom.
Dr. S. Díaz Lobato. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Spain.
Dr. C. Egea. Hospital Txagorritxu. Vitoria. Spain.
Dr. J. Escarabill. Hospital de Bellvitge. Barcelona. Spain.
Dr. M. Ferrer. Hospital Clínico. Barcelona. Spain.
Dr. G. Fernández. Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres. Spain.
Dr. J. Gómez de Terreros. Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres. Spain.
Dra. M. González. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. Spain.
Dr. J. González-Bermejo. Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière. Paris. France.
Dra. S. Heili. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Spain.
Dra. P. de Lucas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Spain.
Dr. M. Luján. Hospital Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. Spain.
Dra. M. J. Martín Vicente. Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres. Spain.
Dr. J.F. Masa. Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres. Spain.
Dr. P. Murphy. St Thomas' Hospital. London. UK.
Dr. S. Nava. S. Orsola-Malpighi Hospital, Alma Mater University, Bologna, Italy.
Dr. P. Navalesi. Department of Medical and Surgical Sciences. Magna Graecia University Catanzaro. Italy.
Dr. J. L. Pepin. Grenoble University Hospital. Grenoble. France.
Dr. C. Rabec. Centre Hospitalier Universitaire de Dijon. France.
Dr. J. Sancho. Hospital Clínico de Valencia. Valencia. Spain.
Dr. J. Sayas. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Spain.
Dr. E.S. Sub. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London.
Dr. M. Vitacca. Istituto Clinico Scientifici Maugeri, IRCCS Lumezzane, Brescia, Italy.
Dr. DP. White. Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School. Boston, MA, USA.
Dr. J.C. Winck. Faculty of Medicine, Porto University, Porto, Portugal.
Dr. E. Zamora. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. Spain.



Programa

13-C RECURSOS HUMANOS

Por otro lado la hipótesis acerca de que la diferencia entre las dos medidas puede albergar información acerca de la distribución de la ventilación ha originado una solicitud de **Beca Separ** (<https://www.separ.es/?q=node/562>), por la cual , tras conseguirla disponemos de un becario durante un año para llevar a cabo el proyecto.

Fue adjudicada durante el 52 congreso nacional SEPAR en Santiago de Compostela:

La solicitud de beca ganadora se presenta en el Anexo 1:



13-d EL FUTURO

El proyecto de investigación que da continuidad a la presente tesis doctoral y será fruto de nueva tesis en el futuro ha sido solicitado y autorizado y se implementará entre los años 2020 y 2021 tanto en humanos (ANEXO 2) como animales (ANEXO 3). Ambos han sido autorizados por el comité de ética de nuestra institución (ANEXO 4)

VIII LIMITACIONES

El método de dilución de CO₂ final propuesto tiene algunas limitaciones. Primero, como se mencionó anteriormente, mide la PEEP-I dinámica, pero esto puede proporcionar información relevante adicional. Segundo, necesita una configuración específica como se describe en los métodos. Tercero, aunque teóricamente se podría utilizar tanto la capnografía basada en el tiempo como en el volumen, favorecemos el uso de un método basado en el volumen. El capnograma basado en el tiempo tiene una variabilidad mayor, ya que depende más del volumen, especialmente en los modos asistidos de ventilación. La capnografía basada en el volumen es más robusta también a las variaciones en la ventilación. En el capnograma basado en el tiempo, el gradiente de la pendiente de la fase III suele ser menos pronunciado porque un volumen menor de gases expirados (aproximadamente el último 15%) ocupa la mitad del tiempo disponible para la expiración, de modo que un cambio similar en el CO₂ se distribuye en un mayor período de tiempo. También con el diseño propuesto esta limitado a una configuración en mainstream, side stream tendría algunos problemas añadidos Otra limitación del método en su capacidad para la monitorización continua es que si se acepta el criterio de aplicar una PEEP externa del 80% del valor de la PEEP-I, teóricamente solo podría detectar disminuciones de la PEEP-I en la que para un nivel de PEEP externo aplicado comenzaría a lavarse la porción distal del capnograma. Los aumentos en PEEP-I (quizás mas importantes de detectar) no serian vistos por el método a no ser que hubiese un barrido automatico en el que se aumentase el nivel

de PEEP de forma periódica. Finalmente, en los términos en que se presenta esta tesis hoy por hoy se requiere pasividad por el paciente, debiendo ser testada en el futuro en ventilación asistida.

IX CONCLUSIONES

1. La primera conclusión es que el método se ha validado.
2. La conclusión natural es que se ha inventado un dispositivo cuyos componentes del diseño son asequibles en cualquier unidad donde se traten pacientes en ventilación mecánica. La simplicidad del método por tanto puede ser la base de su generalización. La presente Tesis Doctoral ha conseguido validar tanto el dispositivo como el método de medición con una robustez en sus resultados que los convierten en potencialmente utilizables con unas ventajas sin duda clínicamente relevantes.
3. El valor añadido por tanto de esta técnica es su inocuidad, su respeto por la conservación de una mecánica ventilatoria libre sin pausas, su capacidad de análisis y precisión respiración a respiración lo que puede hoy en día hipotetizar la posible utilidad de implementar el software adecuado para su detección y corrección automática.
4. El futuro va en esta línea y de esta implementación dependerá el control absoluto de la PEEP-I con carácter universal en nuestras unidades de cuidados intensivos. Será necesario llevar a cabo estudios controlados que demuestren la posible mejora de los tiempos de ventilación mecánica, estancia en la unidad de cuidados intensivos, morbi y mortalidad de los sujetos obstructivos que con un control continuo de este parámetro mejoren su pronóstico.

5. Una conclusión relevante del estudio es que un cambio en las diferencias entre los métodos de Oclusión y el presentado en esta Tesis, de Barrido, podría estar traduciendo un aumento de la heterogeneidad de la distribución de la ventilación en los sujetos analizados. Sin embargo este punto deberá ser confirmado mediante experimentación en el futuro.

VIII FIGURAS Y TABLAS

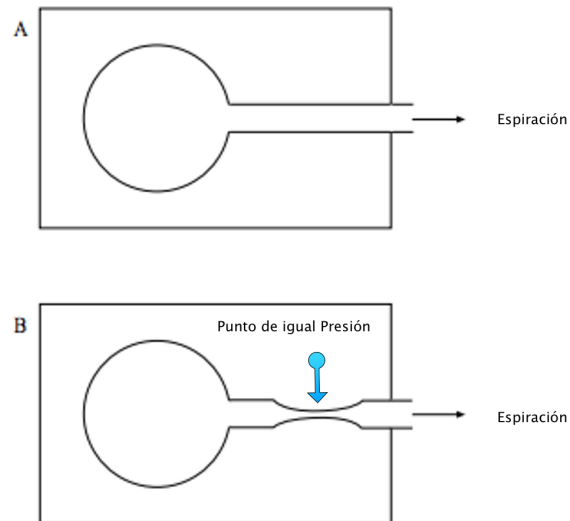


Figura 1. Esquema de funcionamiento mecánico del sistema respiratorio. Durante la inspiración, la presión pleural (P_{pl}) negativa se transmite a todas las estructuras intratorácicas y se facilita la expansión de las vías aéreas y alveolos. Durante la espiración, la presión pleural positiva, igualmente transmitida a todas las estructuras intratorácicas puede provocar el colapso de la vía aérea cuando la presión de su interior se iguala a la pleural. En las enfermedades obstructivas este colapso se acentúa y se anticipa el atrapamiento aéreo. Cedido de: G. Peces-Barba Romero. Fisiopatología del atrapamiento aéreo en la EPOC. Rev Patol Respir 2005; 8(SUPL. 2): 255-261

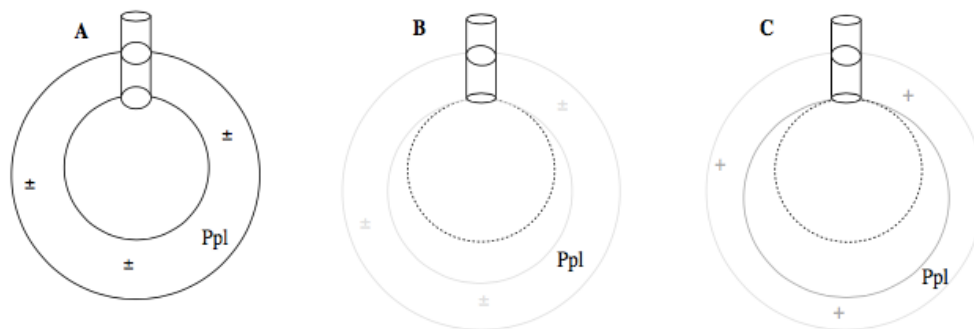


Figura 2. Atrapamiento aéreo. Representación esquemática de diferentes posiciones del pulmón y de la caja torácica al final de la espiración. A: Equilibrio de presiones pleurales al final de la espiración con FRC normal en un pulmón sano. B: Atrapamiento aéreo con incremento de la FRC sin incremento de presiones pleurales por adaptabilidad de la caja torácica. C: Atrapamiento aéreo con hiperinsuflación dinámica y presencia de presión pleural positiva al final de la espiración (PEEP-I). (Ppl = presión pleural). Cedido de: G. Peces-Barba Romero. Fisiopatología del atrapamiento aéreo en la EPOC. Rev Patol Respir 2005; 8(SUPL. 2): 255-261

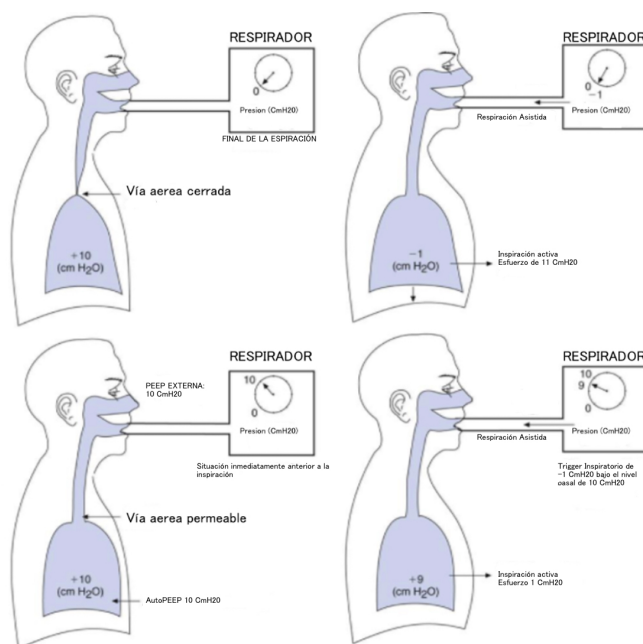


Figura 3: Trabajo mecánico inducido por la PEEP-I en ventilación espontánea y asistida

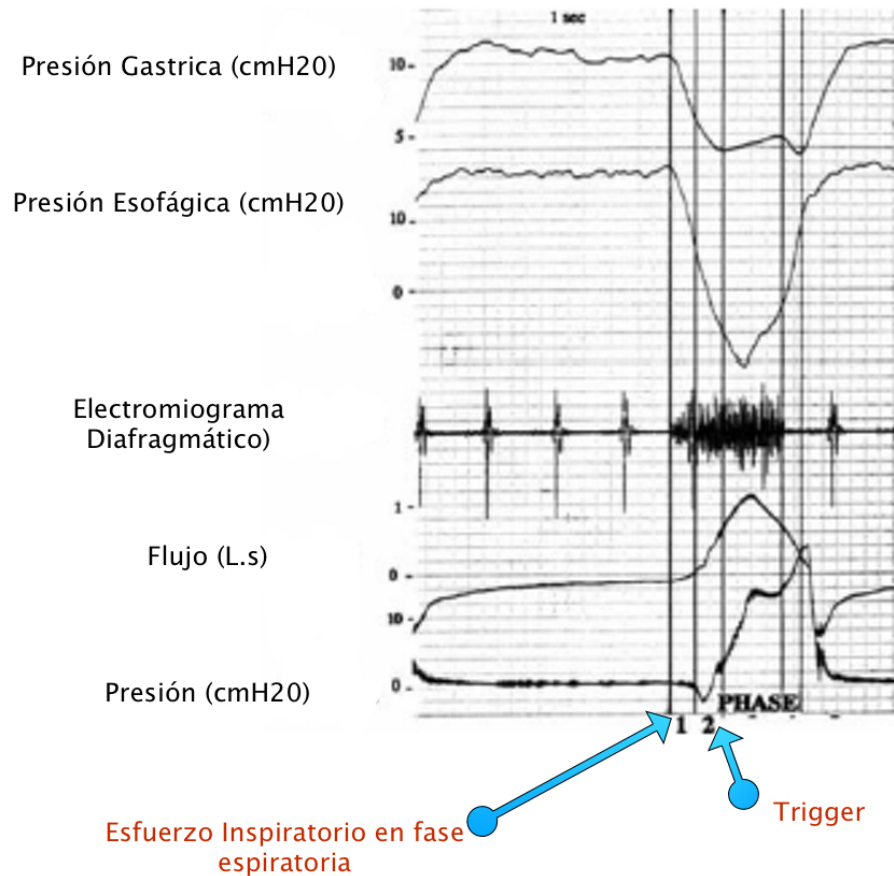


Figura 4: Trazado de presión gástrica (Pga), esofágica (Poes) y en vía aérea (Paw), curva de flujo y electromiograma diafragmático. Las líneas verticales delinean las distintas partes del esfuerzo inspiratorio. Durante la fase 1, el flujo es espiratorio, la actividad del emg y la brusca caída de las Pga y Poes que el paciente inicia un esfuerzo inspiratorio en fase espiratoria contra una PEEP-I presente. La fase 2 representa el triggering del respirador que acontece una vez se ha contrarrestado la PEEP-I.

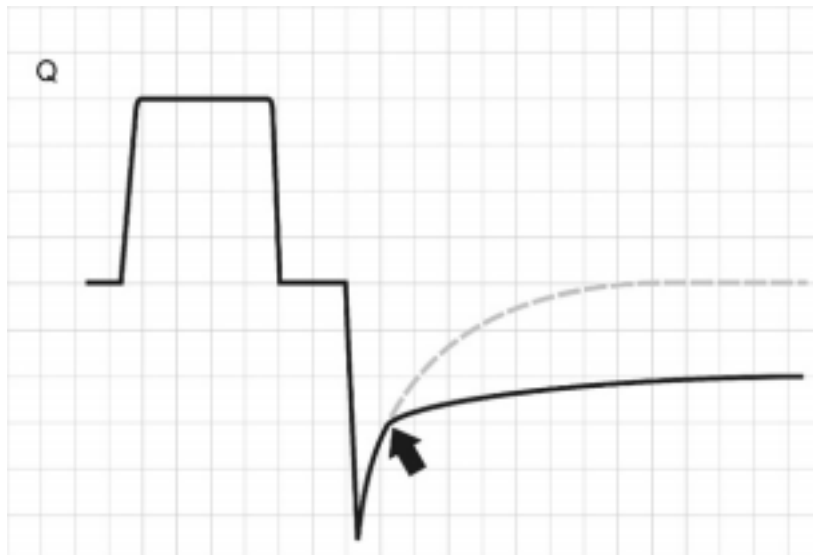


Figura 5: Alteración bifásica de la curva espiratoria

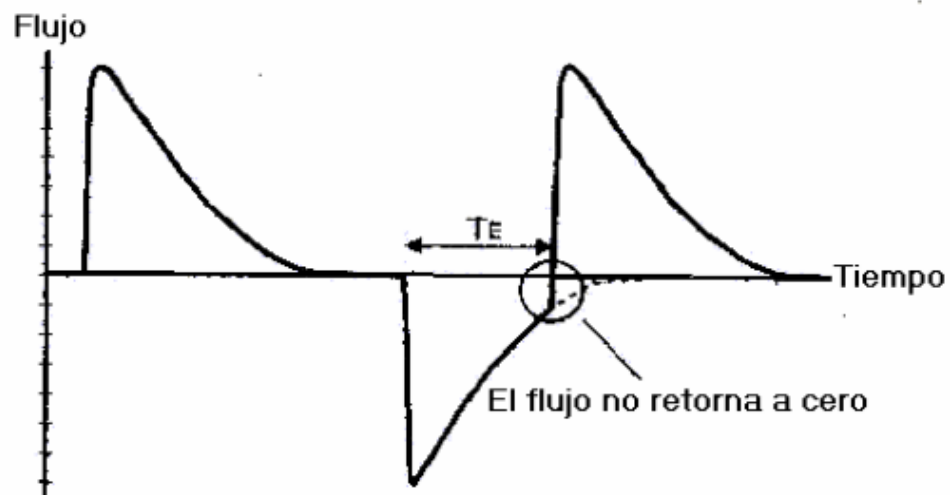


Figura 6: Limitación al flujo espiratorio con tiempo insuficiente para el vaciado

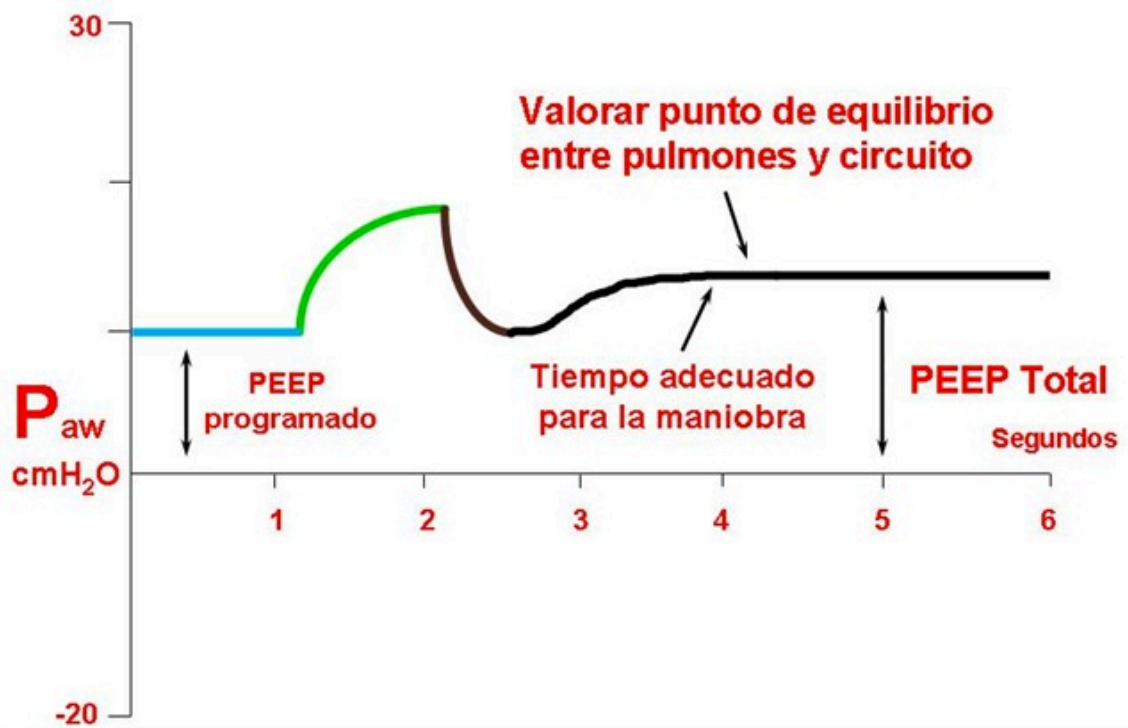


Figura 7: test de oclusión

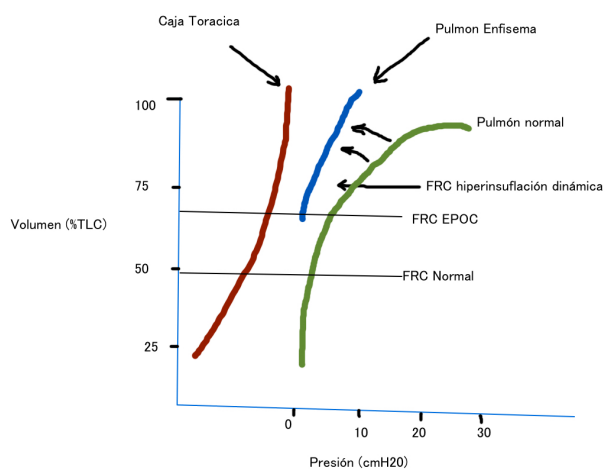


Figura 8: Modificación de la FRC en la hiperinsuflación pulmonar

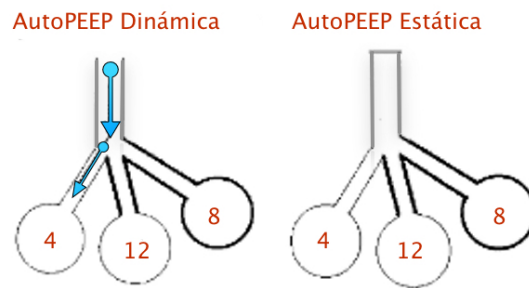


Figura 9: Esquema representativo de la génesis de la diferencia de magnitud entre la PEEP-I estática y dinámica. La PEEP-I dinámica sería la mínima, de 4 cmH₂O, y la estática de 8 cmH₂O un promedio de las tres regiones.

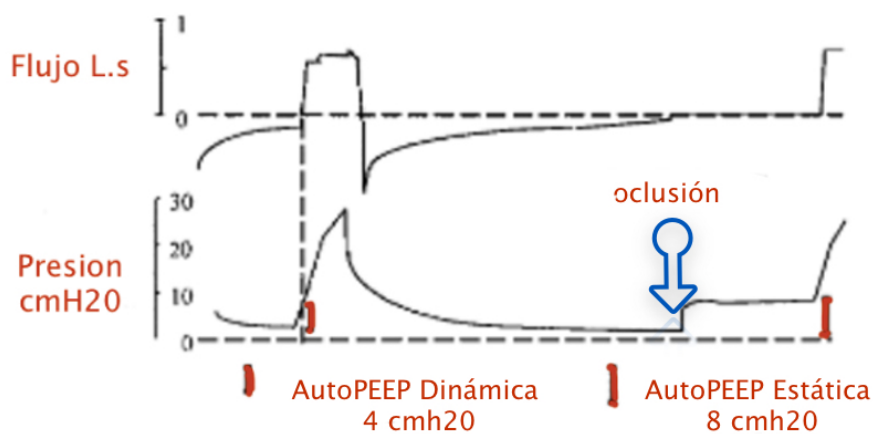


Figura 10: Medición de la PEEP-I dinámica mediante análisis y comparación de las curvas de flujo y presión y medición de la PEEP-I estática mediante la técnica de oclusión.

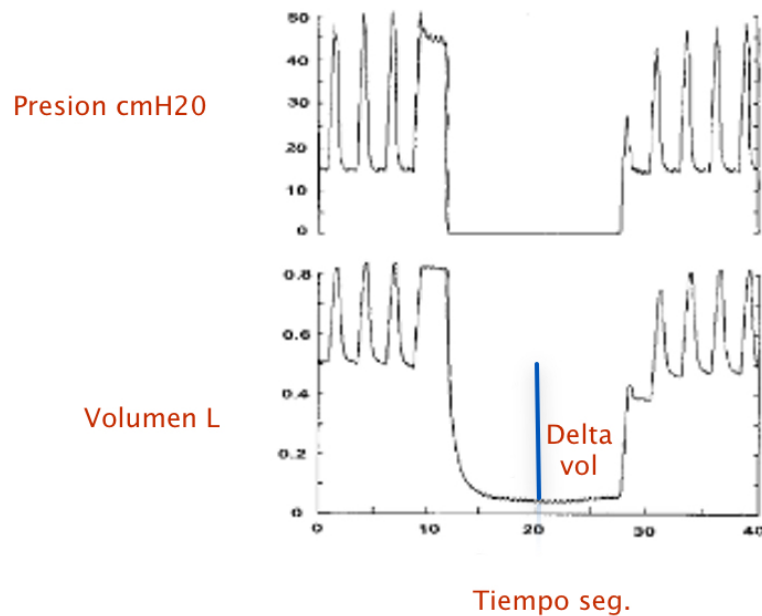


Figura 11: Presión en la vía aérea (Paw) y volumen pulmonar (vol) de un paciente con distress respiratorio del adulto, ventilado con PEEP externa de 15 cmH₂O. Tras retirar la PEEP y prolongar la espiración, el aumento de volumen pulmonar inducido por la PEEP puede ser medido. En FRC la aplicación de una peep aumenta el volumen pulmonar respiración a respiración, hasta su estabilización. ΔV = cambio en el volumen

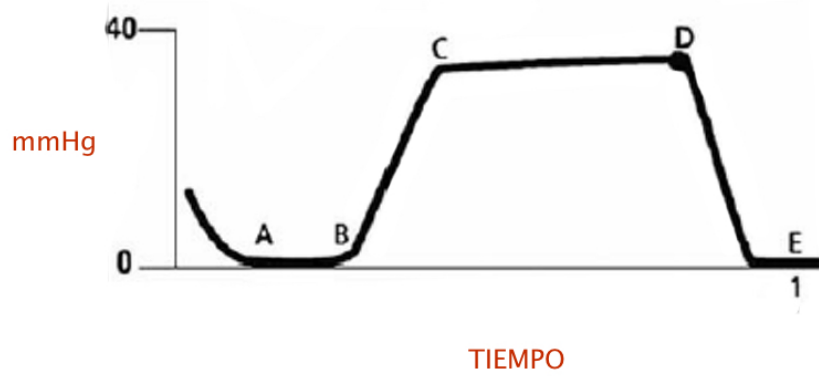


Figura 12. Descripción de un capnograma normal.

A-B: fase I (ventilación del espacio muerto, $\text{CO}_2 = 0$).

B-C: fase II (incremento rápido de CO_2).

C-D: fase III o meseta alveolar.

D: EtCO_2 (CO_2 tele-espiratorio o end-tidal CO_2).

D-E: fase IV (inspiración).

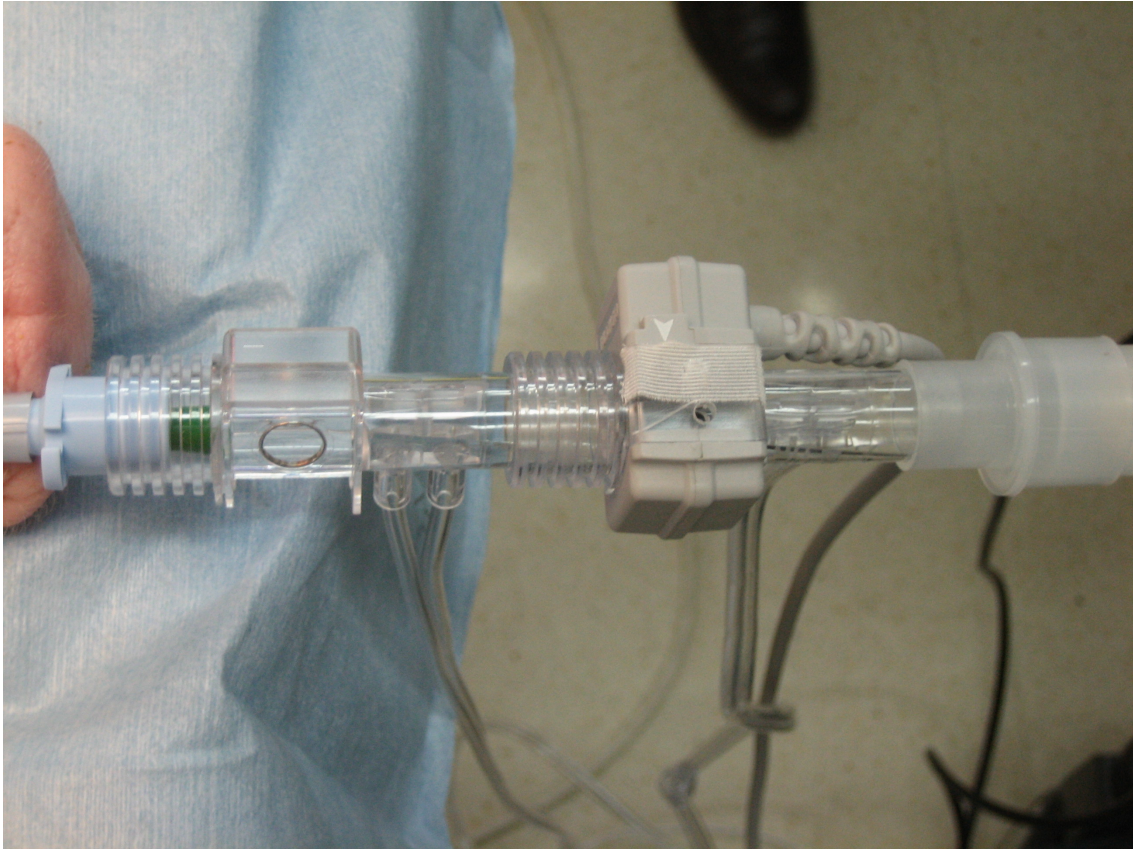


Figura 13: capnógrafo volumétrico de tipo sidestream: el sensor se encuentra dentro del monitor y se mide el CO₂ mediante pequeños volúmenes de muestra aspirada de la vía aérea de forma continua. Nótese el orificio de salida de aire generado en la cámara de capnógrafo.

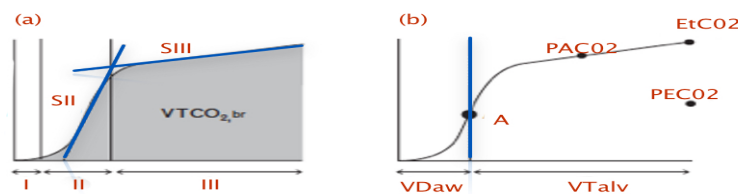


Figura 14: Imagen (a) Fase I: Contiene la porción final de CO_2 procedente de la inspiración previa que todavía reside en las vías aéreas de conducción proximales. Fase II: esta pendiente (SII) se caracteriza por la aparición de un gas enriquecido en CO_2 alveolar. Fase III: Esta pendiente (SIII) se crea exclusivamente del gas procedente del compartimento alveolar. La pendiente es siempre positiva y refleja las diferentes constantes de tiempo de los alveolos que se están vaciando y el flujo constante de CO_2 desde los capilares pulmonares. El área sombreada de la curva representa la cantidad de CO_2 eliminada en un único ciclo respiratorio ($\text{VT CO}_{2\text{br}}$). Imagen (b) La media porción de la fase II (Punto negro) marca la media de la interfaz vía aérea-alveolo (A) que separa el compartimento vía aérea del compartimento alveolar que se caracterizan por un transporte convectivo y difusivo respectivamente. Este punto también divide el volumen tidal en un espacio muerto de las vías aéreas (anatómico) (V_{Daw}) y un espacio muerto alveolar (V_{Talv}). PACO_2 , alveolar; PETCO_2 , end-tidal; PE^-CO_2 , mixed expired PCO_2 . Cortesía Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G. Volumetric capnography: the time has come. Curr Opin Crit Care. 2014 Jun;20(3):333-9.

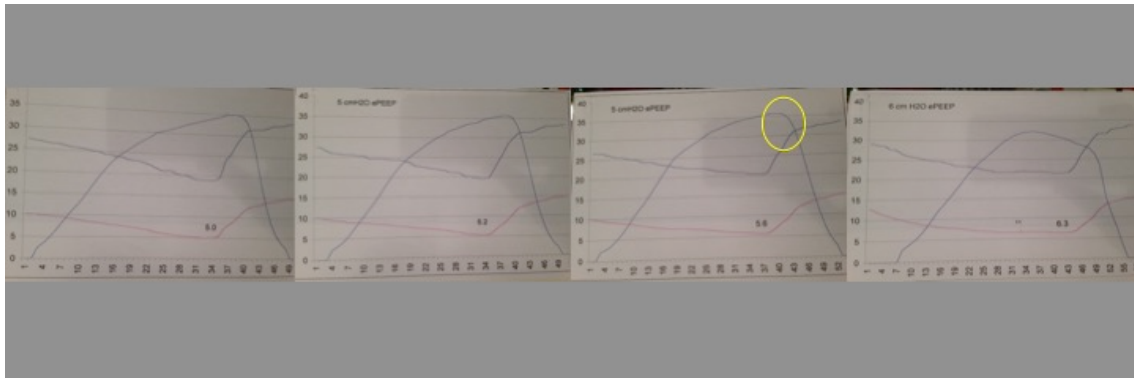


Figura 15: Primeras imágenes del método de barrido.

The Effects of Applied vs Auto-PEEP on Local Lung Unit Pressure and Volume in a Four-Unit Lung Model*

Robert M. Kacmarek, PhD, RRT; Max Kirmse, MD; Masaji Nishimura, MD; Harald Mang, MD; and William R. Kimball, PhD, MD

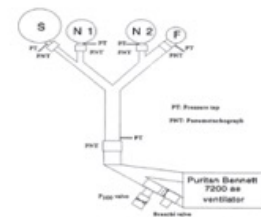


Figure 1. Schematic of the four-chambered lung model used in this study. S=slow lung unit; N1=normal lung unit; N2=normal lung unit; F=fast lung unit.

Table 2—Total PEEP and Individual Lung Unit EEP in All PEEP Settings*

PEEP Target	6		8		12	
I:E	3:1	1:3	3:1	1:3	3:1	1:3
PEEP total	6.7	6.8	8.6	8.8	12.7	13.0
PEEP app	0.0	6.8±0.01	0.0	8.8±0.01	0.0	12.5±0.17
PEEP auto	6.7±0.06	0.0	8.6±0.00	0.0	12.7±0.02	0.5±0.15
EEP slow	7.4 [†] ±0.01	6.9±0.01	9.9 ^{††} ±0.01	8.9±0.02	15.8 ^{††} ±0.03	13.5±0.02
EEP fast	6.1 [†] ±0.03	6.9±0.02	6.1 ^{††} ±0.03	8.3±0.03	10.1 ^{††} ±0.04	12.7±0.01
EEP norm 1	6.7±0.01	6.8±0.02	7.2 ^{††} ±0.01	8.5±0.02	12.7±0.03	12.6±0.02
EEP norm 2	6.1 [†] ±0.01	6.8±0.02	6.3 ^{††} ±0.02	8.4±0.02	12.0±0.02	12.7±0.01

*App=applied. All pressure cm H₂O, mean±SD.

[†]PEEP total vs EEP ANOVA, p<0.01 and 10% difference.

^{††}I:E ratio 3:1 vs. 1:3; t test, p<0.01 and 10% difference.

Figura 16: Adaptación del trabajo⁵⁶ donde se evidencian las diferencias entre la PEEP-I estática medida en condiciones de oclusión espiratoria y que corresponde en efecto como teoriza Luis Blanch²⁹ en un promedio de la PEEP-I dinámica de cada unidad. Adicionalmente se observa con claridad como las unidades de vaciado lento alcanzas niveles de PEEP-I significativamente superiores a las unidades de vaciado rápido (situación de PEEP-I inducida mediante ventilación invertida 3:1.

The Effects of Applied vs Auto-PEEP on Local Lung Unit Pressure and Volume in a Four-Unit Lung Model*

Robert M. Kacmarek, PhD, RRT, Max Kirwan, MD, Masaji Nishimura, MD, Harold Meng, MD, and William R. Kinsella, PhD, MD

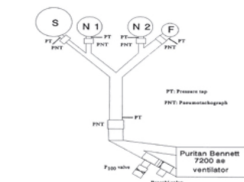


FIGURE 1. Schematic of the four-chambered lung model used in this study. S=slow lung unit; N1=normal lung unit; N2=normal lung unit; F=fast lung unit.

OCCUSION	6,7	8,6	12,7
EEP SLOW	7,4	9,9	15,8
EEP FAST	6,1	6,1	10,1

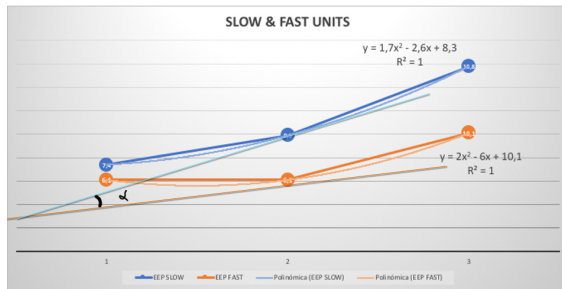


Table 2—Total PEEP and Individual Lung Unit EEP in All PEEP Settings*

PEEP Target	6	8	12
LE	3.1	1.3	3.1
PEEP total	6.7	6.8	8.6
PEEP app	0.0	6.8±0.01	0.0
PEEP auto	6.7±0.06	0.0	8.6±0.00
EEP slow	7.4 ¹ ±0.01	6.9±0.01	9.9 ¹ ±0.01
EEP fast	6.1 ¹ ±0.03	6.9±0.02	6.1 ¹ ±0.03
EEP norm 1	6.7±0.01	6.8±0.02	7.2 ¹ ±0.01
EEP norm 2	6.1 ¹ ±0.01	6.8±0.02	6.3 ¹ ±0.02

*App=applied. All pressure cm H₂O, mean±SD.
¹PEEP total vs EEP ANOVA, p<0.01 and 10% difference.
²LE ratio 3:1 vs. 1:3; t test, p<0.01 and 10% difference.

$$\int_0^3 [1,7x^2 - 2,6x + 8,3] - [2x^2 - 6x + 10,1] dx \neq 0$$

$$\int_0^3 [1,7x^2 - 2,6x + 8,3] - [2x^2 - 6x + 10,1] dx = 7,5$$

$$\text{Ecuación 1: } 1,7x^2 - 2,6x + 8,3$$

$$\text{Derivada: } 3,4x - 2,6$$

$$m_2 = 4,2 \text{ en el punto } x = 2$$

$$\text{Recta tangente 1 para } (x,y=2,9,9) y = 4,2x - 1,5$$

$$\text{Ecuación 2: } 2x^2 - 6x + 10,1$$

$$\text{Derivada: } 4x - 6$$

$$m_2 = 2 \text{ en el punto } x = 2$$

$$\text{Recta tangente 2 para } (x,y=2,6,1) y = 2x + 2,1$$

$$\text{tg } \alpha = \left| \frac{m_2 - m_1}{1 + m_2 \cdot m_1} \right|$$

$$\text{Si } m_2 = 4,2 \text{ e } m_1 = 2 \text{ entonces}$$

$$\text{Tg } \alpha = (-0,23) = |0,23|$$

$$\text{Arco-tangente: } \alpha = \text{Arctan } |0,23| = \arctan 0,23 = \tan^{-1} 0,23 = 12^\circ 57' 9,952''$$

Figura 17 : se construyen las curvas de tendencia y se hallan las ecuaciones de las tangentes a un punto cualquiera correspondiente a cada curva-tendencia. Una vez identificados los coeficientes es fácil aplicar la fórmula del ángulo y obtener los grados mediante la función arcotangente : 12° que definen el comportamiento divergente en la génesis de la PEEP-I en las unidades con distintas constantes de tiempo.

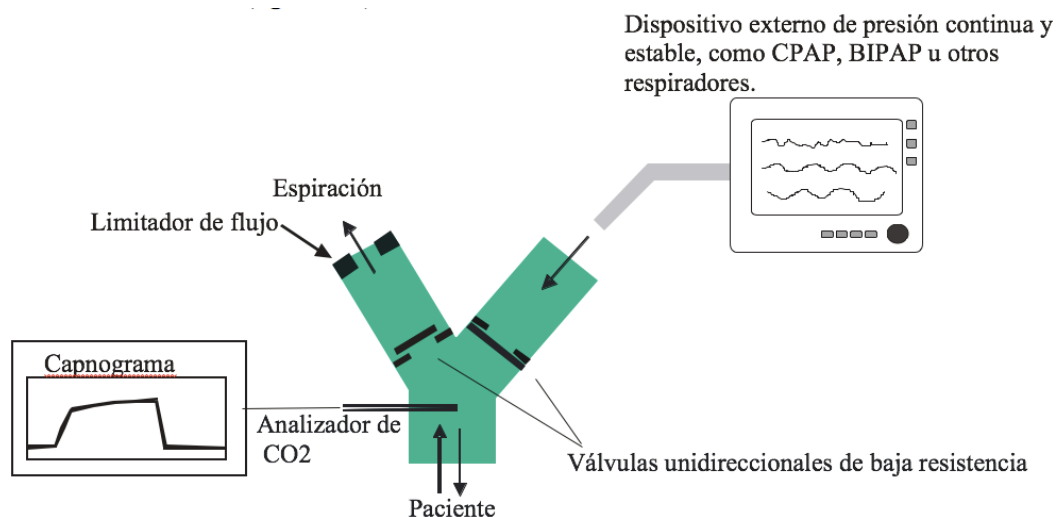


Figura 18: sistema de tubo en “Y” que contiene dos válvulas unidireccionales y un analizador de CO₂. Uno de los brazos de la “Y” se conecta a un dispositivo externo que suministra una presión continua y estable (por ejemplo, un dispositivo de CPAP –presión positiva continua en la vía aérea-). El otro brazo queda abierto a la atmósfera para permitir la espiración. El analizador de CO₂, conectado próximo al centro de la “Y” registrará un capnograma completo siempre que la presión del dispositivo no supere la presión al final de la espiración del paciente.

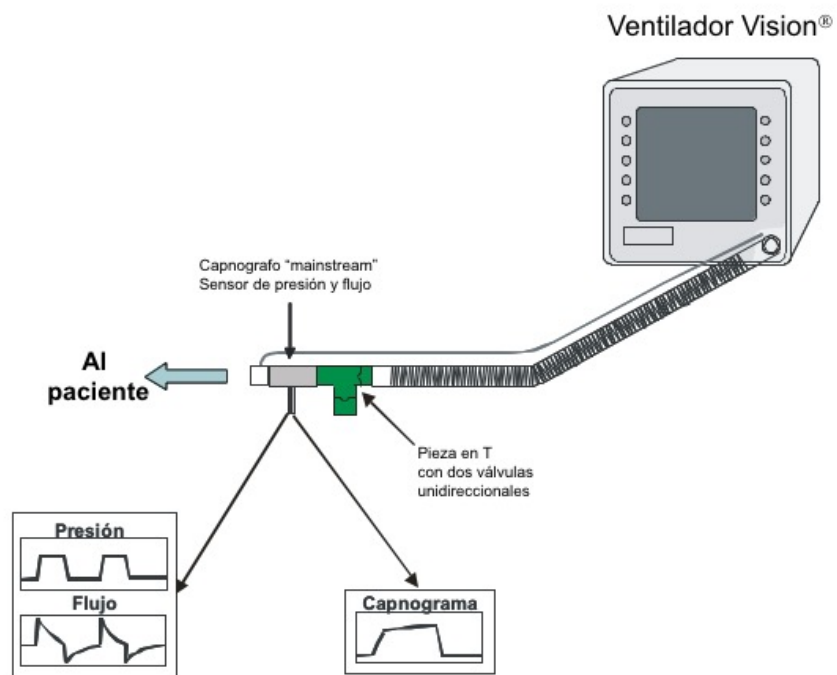


Figura 19: Montaje mediante pieza en Y y capnógrafo mainstream

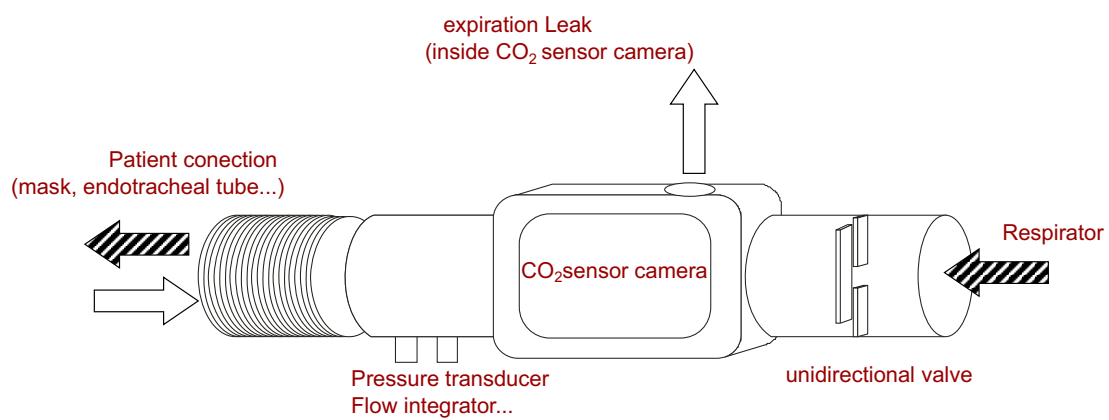


Figura 20: sistema de tubo único. Orificio de 2mm en la cámara de capnografía

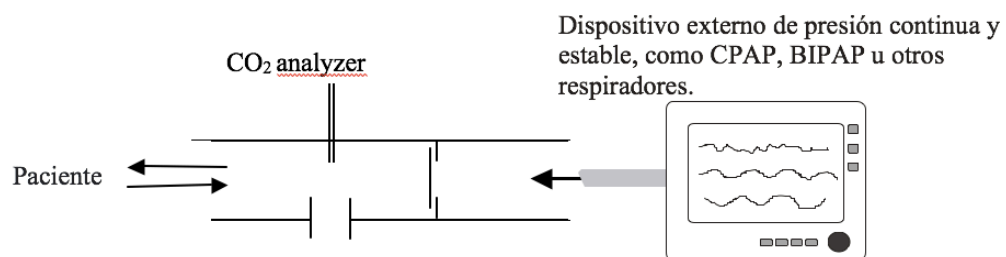


Figura 21: Dispositivo para medir el lavado del capnograma sustituyendo la rama de la “Y” que se abre a la atmósfera por un orificio de fuga en la cámara de medición del capnograma, dicho orificio mide 2 mm de diámetro.

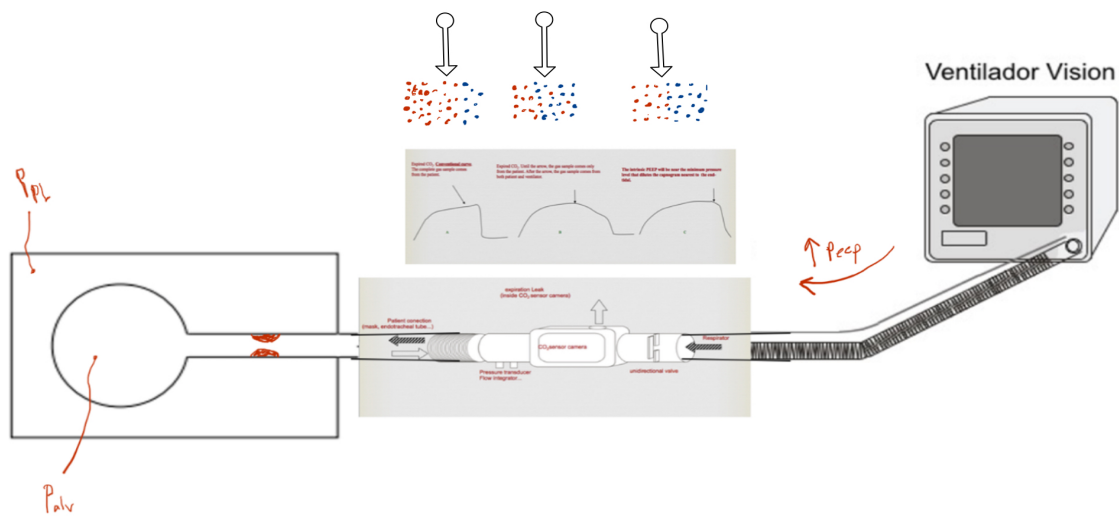


Figura 22: Montaje mediante pieza con orificio espiratorio de 2mm de diámetro en el capnógrafo mainstream. Sobre el orificio se escenifican tres situaciones que de izquierda a derecha muestran una presión de CPAP inferior a la PEEP-I sin mezclado del aire que sale del pulmón rico en CO_2 (punteado rojo) frente al gas del respirador. Una segunda situación que simula una presión de CPAP que supera mucho la PEEP-I con mezclado y empuje del frente de difusión hacia el paciente y la situación optima en que una presión de CPAP interacciona con el flujo que viene del paciente modificando el ETCO_2 . Esta última presión sería la PEEP-I del paciente.

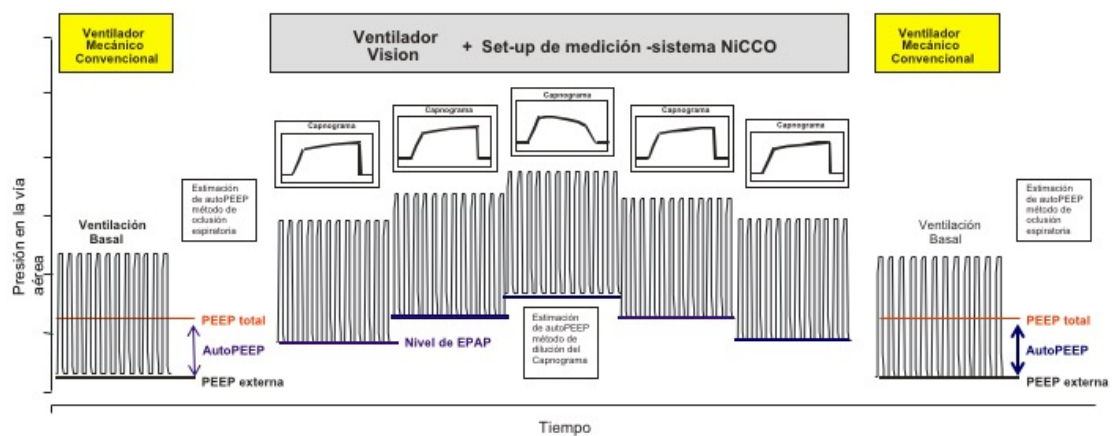


Figura 23: protocolo de medición. Se realiza un test de oclusión espiratoria antes y después del procedimiento de dilución de capnograma.

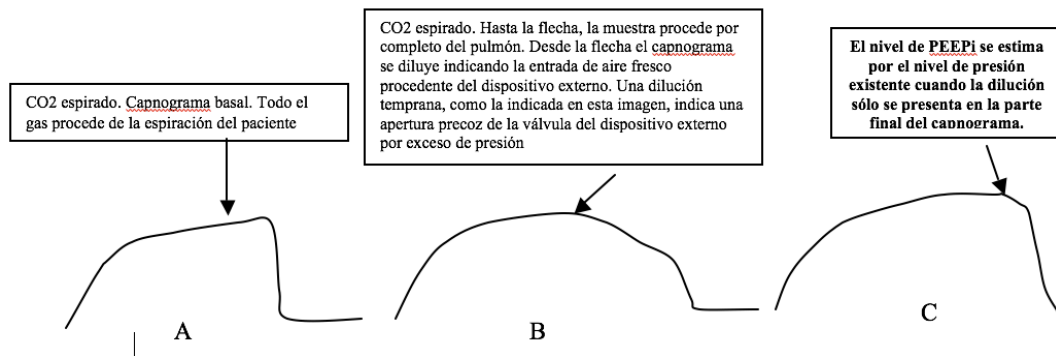


Figura 24: Capnogramas recogidos durante el procedimiento de análisis. A: capnograma normal. B: Capnograma con dilución precoz por exceso de presión del dispositivo externo. C: Capnograma con dilución al final de la espiración, considerado como referencia para estimar el nivel de PEEP-I desde el nivel existente en ese momento en el tubo .

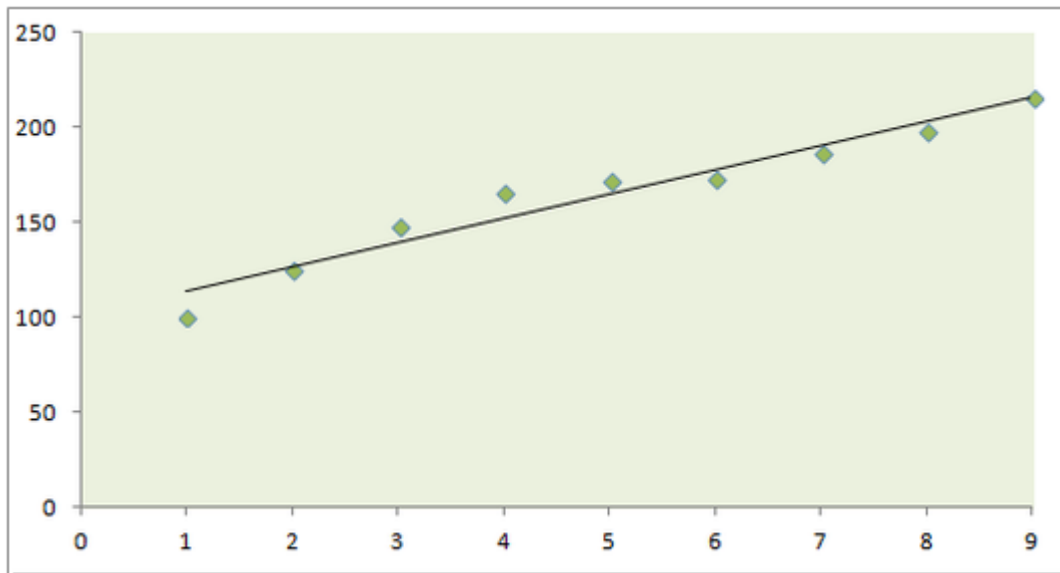


Figura 25: Modelos de regresión lineal simple.

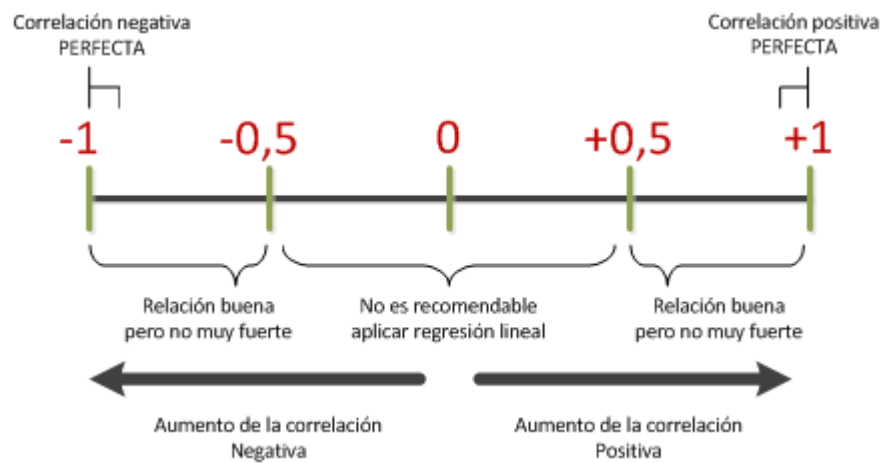


Figura 26: Significación del coeficiente de correlación R

	M+-DS	PEEP total EPAP 2	auto PEEP Medida	Settings Respirador			
1	Media 3 test	10,47493734	8,47	TI 50%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,127915832					
2	Media 3 test	10,50971178	8,51	TI 50%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,090185263					
3	Media 3 test	8,851340034	6,85	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,181869518					
4	Media 3 test	6,610275689	4,61	TI 35%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,183465323					
5	Media 3 test	5,534168755	3,53	TI 33%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,212604957					
6	Media 3 test	8,388387636	6,38	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,320400882					
7	Media 3 test	12,19189641	10,19	TI 63%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,586202859					
8	Media 3 test	12,36992481	10,36	TI 71%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,483718948					
9	Media 3 test	10,6443609	8,64	TI 70%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,357328009					
10	Media 3 test	10,02681704	8,02	TI 63%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,398328009					
11	Media 3 test	7,908855472	5,9	TI 50%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,06353783					
12	Media 3 test	4,513617377	2,51	TI 33%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,462802523					
13	Media 3 test	5,364987406	3,37	TI 37%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,336538352					
14	Media 3 test	7,77443609	5,77	TI 50%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,18143494					
15	Media 3 test	12,64469507	10,64	TI 80%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,085327335					
16	Media 3 test	10,85338346	8,85	TI 70%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,251134698					
17	Media 3 test	9,614824121	7,6	TI 63%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20

	DS	0,42287716					
18	Media 3 test	5,172460118	3,17	TI 34%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,287714589					
19	Media 3 test	7,938107203	5,94	TI 52%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,283668268					
20	Media 3 test	13,10929648	11,1	TI 70%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,391558631					
21	Media 3 test	6,620268007	4,62	TI 33%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,235529055					
22	Media 3 test	10,48261965	8,48	TI 63%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,248246073					
23	Media 3 test	7,797319933	5,79	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,200430135					
24	Media 3 test	5,03339599	3,03	TI 33%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22
	DS	0,285942864					
25	Media 3 test	3,84254386	1,84	TI 30%	FR 20	EPAP 2	IPAP 22
	DS	1,927750075					
26	Media 3 test	5,381704261	3,38	TI 38%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22
	DS	0,234872887					
27	Media 3 test	13,72965748	11,72	TI 80%	FR 30	EPAP 2	IPAP 22
	DS	0,228116486					
28	Media 3 test	12,4041235	10,4	TI 70%	FR 30	EPAP 2	IPAP 22
	DS	0,428937304					
29	Media 3 test	9,101057935	7,1	TI 67%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,409948574					
30	Media 3 test	6,354302423	4,35	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20
	DS	0,349109801					
31	Media 3 test	5,107656766	3,1	TI 37%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,782872792					
32	Media 3 test	7,682579564	5,68	TI 45%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,019728552					
33	Media 3 test	10,47719849	8,47	TI 45%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,850643528					
34	Media 3 test	10,65728643	8,65	TI 50%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25

	DS	0,138094302					
35	Media 3 test	13,34461153	11,3	TI 60%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,313713289					
36	Media 3 test	7,335929648	5,5	TI 30%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,331224114					
37	Media 3 test	8,665577889	6,6	TI 40%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,272508143					
38	Media 3 test	4,935421888	2,9	TI 37%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,274404197					
39	Media 3 test	7,780451128	5,78	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,698954673					
40	Media 3 test	8,107936508	6,01	TI 60%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,039196091					
41	Media 3 test	5,091478697	3,09	TI 32%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22
	DS	0,242355112					
42	Media 3 test	7,705179616	5,7	TI 52%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22
	DS	0,071190446					
43	Media 3 test	11,39423559	9,39	TI 72%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22
	DS	0,15751137					
44	Media 3 test	6,225898079	4,22	TI 42%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22
	DS	0,313823828					
45	Media 3 test	8,69197995	6,69	TI 60%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22
	DS	0,332109801					
46	Media 3 test	5,609711779	3,6	TI 30%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,850659977					
47	Media 3 test	8,17518797	6,17	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,128661535					
48	Media 3 test	12,35238095	10,35	TI 70%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,169422076					
49	Media 3 test	10,39611529	8,39	TI 60%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,031722334					
50	Media 3 test	7,382205514	5,38	TI 40%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,098888618					
51	Media 3 test	4,036424394	2	TI 30%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25

	DS	0,332109801					
52	Media 3 test	7,291854637	5,29	TI 50%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25
	DS	0,33465098					

Tabla 1: Medias y desviación estándar de las tres pruebas de oclusión realizadas en las 52 situaciones experimentales derivadas de las modificaciones de los parámetros del respirador en el experimento.

	Método		Medida Referencia	
	1er lavado	Lavado barrido*	PEEP total EPAP 2	auto PEEP Medida
1	6	5,4	10,47493734	8,47
			0,127915832	
2	6	5	10,50971178	8,51
			0,090185263	
3	7	6	8,851340034	6,85
			0,181869518	
4	5	4	6,610275689	4,61
			0,183465323	
5	4	3,2	5,534168755	3,53
			0,212604957	
6	6	5,6	8,388387636	6,38
			0,320400882	
7	8	8,4	12,19189641	10,19
			0,586202859	
8	10	9	12,36992481	10,36
			0,483718948	
9	8	7,8	10,6443609	8,64
			0,357328009	
10	7	6,8	10,02681704	8,02
			0,043648615	
11	6	6	7,908855472	5,9
			0,06353783	
12	3	2,8	4,513617377	2,51
			0,462802523	
13	5	4,2	5,364987406	3,37
			0,336538352	
14	6	5,6	7,77443609	5,77
			0,18143494	
15	10	9,2	12,64469507	10,64
			0,085327335	

16	9	8	10,85338346	8,85
			0,251134698	
17	8	7,4	9,614824121	7,6
			0,42287716	
18	4	3,4	5,172460118	3,17
			0,287714589	
19	6	5,8	7,938107203	5,94
			0,283668268	
20	9	8,8	13,10929648	11,1
			0,391558631	
21	5	4	6,620268007	4,62
			0,235529055	
22	8	7,4	10,48261965	8,48
			0,248246073	
23	7	6	7,797319933	5,79
			0,200430135	
24		3,4	5,03339599	3,03
			0,285942864	
25	3	2,2	3,84254386	1,84
			1,927750075	
26	4	3,8	5,381704261	3,38
			0,234872887	
27	10	9,8	13,72965748	11,72
			0,228116486	
28	9	8,6	12,4041604	10,4
			0,428937304	
29	8	7,4	9,101057935	7,1
			0,409948574	
30	6	5,6	6,354302423	4,35
			0,349109801	
31	5	4,8	5,107656766	3,1
			0,782872792	
32	8	7,2	7,682579564	5,68

			0,019728552	
33	9	8,6	10,47719849	8,47
			0,850643528	
34	9	8,8	10,65728643	8,65
			0,138094302	
35	11	10,8	13,34461153	11,3
			0,313713289	
36	6	5,8	7,335929648	5,5
			0,331224114	
37	7	6,6	8,665577889	6,6
			0,272508143	
38	4	3,4	4,935421888	2,9
			0,274404197	
39	5	4,2	7,780451128	5,78
			0,698954673	
40	7	6,4	8,107936508	6,01
			0,039196091	
41	3	2,8	5,091478697	3,09
			0,242355112	
42	6	5,8	7,705179616	5,7
			0,071190446	
43	9	8,2	11,39423559	9,39
			0,15751137	
44	4	4	6,225898079	4,22
			0,313823828	
45	6	5	8,69197995	6,69
			0,332109801	
46	6	5,2	5,609711779	3,6
			0,850659977	
47	9	8	8,17518797	6,17
			0,128661535	
48	10	9	12,35238095	10,35
			0,169422076	

49	9	8,4	10,39611529	8,39
			0,031722334	
50	7	7	7,382205514	5,38
			0,098888618	
51	5	4,2	4,036424394	2
			0,332109801	
52	8	7,4	7,291854637	5,29
			0,33465098	
			MEDIA 8,455592605	
			DS 0,32090891	

Tabla 2: Valores de presión externa necesarios para el lavado de capnograma general y el lavado de barrido fino en busca de la PEEP-I. Estos 52 valores de lavado barrido representan así la PEEP-I medida mediante este novedoso método que presentamos en las 52 situaciones experimentales generadas mediante la introducción de la resistencia en el tubo endotraqueal del animal y los cambios de parámetros efectuados en el respirador

Time	Pressure (cmH2O)	Time	Pressure (cmH2O)	Time	Pressure (cmH2O)
04:07,6	3,9	04:51,0	5,7	05:09,0	4,8
04:07,6	3,9	04:51,0	5,7	05:09,0	4,8
04:07,6	3,9	04:51,0	5,7	05:09,0	4,8
04:07,6	3,9	04:51,0	5,7	05:09,0	4,8
04:07,6	3,9	04:51,1	5,7	05:09,0	4,8
04:07,7	4	04:51,1	5,7	05:09,1	4,8
04:07,7	4,1	04:51,1	5,7	05:09,1	4,8
04:07,7	4,1	04:51,1	5,7	05:09,1	4,9
04:07,7	4,2	04:51,1	5,7	05:09,1	4,9
04:07,7	4,3	04:51,1	5,7	05:09,1	4,9
04:07,7	4,3	04:51,1	5,7	05:09,1	5
04:07,7	4,3	04:51,1	5,7	05:09,1	5
04:07,7	4,3	04:51,1	5,7	05:09,1	5,1
04:07,7	4,5	04:51,2	5,7	05:09,1	5,1
04:07,7	4,5	04:51,2	5,7	05:09,1	5,1
04:07,8	4,5	04:51,2	5,7	05:09,2	5,2
04:07,8	4,5	04:51,2	5,7	05:09,2	5,2
04:07,8	4,5	04:51,2	5,7	05:09,2	5,2
04:07,8	4,5	04:51,2	5,8	05:09,2	5,2
04:07,8	4,5	04:51,2	5,7	05:09,2	5,2
04:07,8	4,3	04:51,2	5,8	05:09,2	5,3
04:07,8	4,3	04:51,2	5,7	05:09,2	5,3
04:07,8	4,3	04:51,2	5,8	05:09,2	5,3
04:07,8	4,3	04:51,2	5,8	05:09,2	5,3
04:07,9	4,3	04:51,3	5,9	05:09,3	5,3
04:07,9	4,3	04:51,3	5,8	05:09,3	5,3
04:07,9	4,2	04:51,3	5,9	05:09,3	5,3
04:07,9	4,3	04:51,3	5,9	05:09,3	5,3
04:07,9	4,3	04:51,3	5,9	05:09,3	5,3
04:07,9	4,2	04:51,3	5,9	05:09,3	5,3
04:07,9	4,2	04:51,3	5,9	05:09,3	5,4
04:07,9	4,2	04:51,3	5,9	05:09,3	5,4
04:07,9	4,2	04:51,3	6	05:09,3	5,4
04:07,9	4,1	04:51,3	6	05:09,3	5,5
04:07,9	4	04:51,4	6	05:09,4	5,4
04:08,0	4	04:51,4	6	05:09,4	5,5
04:08,0	4	04:51,4	6	05:09,4	5,5
04:08,0	3,9	04:51,4	6	05:09,4	5,5
04:08,0	4	04:51,4	6	05:09,4	5,5
04:08,0	4	04:51,4	6	05:09,4	5,5
04:08,0	4	04:51,4	6,1	05:09,4	5,5
04:08,0	4	04:51,4	6	05:09,4	5,5
04:08,0	4	04:51,4	6	05:09,4	5,5
04:08,0	4,1	04:51,5	6,1	05:09,4	5,5
04:08,0	4,1	04:51,5	6,1	05:09,4	5,5
04:08,1	4	04:51,5	6,1	05:09,5	5,5
04:08,1	4	04:51,5	6,1	05:09,5	5,5
04:08,1	4	04:51,5	6,1	05:09,5	5,4
04:08,1	4	04:51,5	6,1	05:09,5	5,4
04:08,1	4	04:51,5	6,1	05:09,5	5,5
04:08,1	4	04:51,5	6,1	05:09,5	5,5

04:08,1	4	04:51,5	6,1	05:09,5	5,5
04:08,1	4	04:51,5	6,1	05:09,5	5,4
04:08,1	4	04:51,6	6,1	05:09,5	5,5
04:08,1	3,9	04:51,6	6,1	05:09,5	5,5
04:08,2	3,9	04:51,6	6,1	05:09,6	5,6
04:08,2	3,9	04:51,6	6,2	05:09,6	5,6
04:08,2	3,9	04:51,6	6,1	05:09,6	5,5
04:08,2	3,9	04:51,6	6,1	05:09,6	5,6
04:08,2	3,9	04:51,6	6,1	05:09,6	5,5
04:08,2	3,9	04:51,6	6,2	05:09,6	5,4
04:08,2	3,9	04:51,6	6,1	05:09,6	5,4
04:08,2	3,9	04:51,6	6,1	05:09,6	5,4
04:08,2	3,9	04:51,7	6,1	05:09,6	5,4
04:08,2	3,9	04:51,7	6,1	05:09,6	5,3
04:08,3	3,9	04:51,7	6,1	05:09,7	5,3
04:08,3	3,9	04:51,7	6,1	05:09,7	5,3
04:08,3	3,9	04:51,7	6	05:09,7	5,3
04:08,3	3,9	04:51,7	6,1	05:09,7	5,2
04:08,3	4	04:51,7	6,1	05:09,7	5,3
04:08,3	3,9	04:51,7	6	05:09,7	5,3
04:08,3	4	04:51,7	6	05:09,7	5,3
04:08,3	4	04:51,7	6	05:09,7	5,3
04:08,3	4,1	04:51,7	6	05:09,7	5,3
04:08,4	4,1	04:51,8	6	05:09,7	5,2
04:08,4	4,1	04:51,8	6,1	05:09,8	5,2
04:08,4	4,1	04:51,8	6	05:09,8	5,2
04:08,4	4,2	04:51,8	6,1	05:09,8	5,2
04:08,4	4,2	04:51,8	6,1	05:09,8	5,3
04:08,4	4,2	04:51,8	6	05:09,8	5,2
04:08,4	4,3	04:51,8	6	05:09,8	5,2
04:08,4	4,3	04:51,8	6	05:09,8	5,2
04:08,4	4,3	04:51,8	6	05:09,8	5,2
04:08,4	4,3	04:51,8	5,9	05:09,8	5,2
04:08,4	4,3	04:51,9	5,9	05:09,9	5,2
04:08,5	4,3	04:51,9	5,9	05:09,9	5,2
04:08,5	4,3	04:51,9	5,8	05:09,9	5,2
04:08,5	4,3	04:51,9	5,7	05:09,9	5,2
04:08,5	4,3	04:51,9	5,7	05:09,9	5,2
04:08,5	4,3	04:51,9	5,7	05:09,9	5,2
04:08,5	4,3	04:51,9	5,7	05:09,9	5,2
04:08,5	4,3	04:51,9	5,7	05:09,9	5,2
04:08,5	4,3	04:51,9	5,7	05:09,9	5,2
04:08,5	4,4	04:51,9	5,7	05:09,9	5,2
04:08,5	4,4	04:52,0	5,7	05:10,0	5,2
04:08,6	4,4	04:52,0	5,7	05:10,0	5,2
04:08,6	4,4	04:52,0	5,6	05:10,0	5,2
04:08,6	4,4	04:52,0	5,6	05:10,0	5,2
04:08,6	4,5	04:52,0	5,6	05:10,0	5,2
04:08,6	4,5	04:52,0	5,6	05:10,0	5,3
04:08,6	4,5	04:52,0	5,6	05:10,0	5,3
04:08,6	4,5	04:52,0	5,6	05:10,0	5,2
04:08,6	4,5	04:52,0	5,6	05:10,0	5,2
04:08,6	4,6	04:52,0	5,6	05:10,0	5,3

04:08,6	4,5	04:52,1	5,5	05:10,0	5,3
04:08,7	4,5	04:52,1	5,5	05:10,1	5,3
04:08,7	4,5	04:52,1	5,5	05:10,1	5,3
04:08,7	4,5	04:52,1	5,5	05:10,1	5,3
04:08,7	4,5	04:52,1	5,5	05:10,1	5,4
04:08,7	4,5	04:52,1	5,4	05:10,1	5,4
04:08,7	4,5	04:52,1	5,4	05:10,1	5,4
04:08,7	4,4	04:52,1	5,4	05:10,1	5,4
04:08,7	4,4	04:52,1	5,4	05:10,1	5,4
04:08,7	4,5	04:52,2	5,4	05:10,1	5,4
04:08,7	4,4	04:52,2	5,5	05:10,1	5,4
04:08,8	4,5	04:52,2	5,5	05:10,2	5,4
04:08,8	4,5	04:52,2	5,5	05:10,2	5,4
04:08,8	4,5	04:52,2	5,5	05:10,2	5,4
04:08,8	4,5	04:52,2	5,5	05:10,2	5,4
04:08,8	4,5	04:52,2	5,5	05:10,2	5,4
04:08,8	4,5	04:52,2	5,6	05:10,2	5,4
04:08,8	4,4	04:52,2	5,5	05:10,2	5,4
04:08,8	4,3	04:52,2	5,6	05:10,2	5,4
04:08,8	4,3	04:52,3	5,5	05:10,2	5,5
04:08,9	4,3	04:52,3	5,5	05:10,2	5,5
04:08,9	4,3	04:52,3	5,5	05:10,3	5,5
04:08,9	4,2	04:52,3	5,6	05:10,3	5,5
04:08,9	4,2	04:52,3	5,6	05:10,3	5,5
04:08,9	4,2	04:52,3	5,6	05:10,3	5,5
04:08,9	4,2	04:52,3	5,6	05:10,3	5,5
04:08,9	4,2	04:52,3	5,6	05:10,3	5,6
04:08,9	4,2	04:52,3	5,7	05:10,3	5,5
04:08,9	4,2	04:52,3	5,7	05:10,3	5,6
04:08,9	4,2	04:52,3	5,7	05:10,3	5,5
04:09,0	4,1	04:52,4	5,7	05:10,4	5,5
04:09,0	4,2	04:52,4	5,7	05:10,4	5,5
04:09,0	4,1	04:52,4	5,7	05:10,4	5,5
04:09,0	4,2	04:52,4	5,7	05:10,4	5,5
04:09,0	4,1	04:52,4	5,7	05:10,4	5,5
04:09,0	4,1	04:52,4	5,7	05:10,4	5,5
04:09,0	4,1	04:52,4	5,7	05:10,4	5,5
04:09,0	4,1	04:52,4	5,7	05:10,4	5,4
04:09,0	4,1	04:52,4	5,7	05:10,4	5,4
04:09,0	4,1	04:52,4	5,7	05:10,4	5,4
04:09,0	4,1	04:52,5	5,7	05:10,4	5,4
04:09,1	4,1	04:52,5	5,7	05:10,5	5,4
04:09,1	4,1	04:52,5	5,7	05:10,5	5,4
04:09,1	4,1	04:52,5	5,7	05:10,5	5,4
04:09,1	4,1	04:52,5	5,7	05:10,5	5,4
04:09,1	4,1	04:52,5	5,7	05:10,5	5,4
04:09,1	4	04:52,5	5,7	05:10,5	5,3
04:09,1	4,1	04:52,5	5,7	05:10,5	5,3
04:09,1	4,1	04:52,5	5,8	05:10,5	5,3
04:09,1	4,1	04:52,6	5,7	05:10,5	5,4
04:09,1	4	04:52,6	5,8	05:10,6	5,3
04:09,2	4,1	04:52,6	5,7	05:10,6	5,4
04:09,2	4,1	04:52,6	5,8	05:10,6	5,3

04:09,2	4,1	04:52,6	5,7	05:10,6	5,3
04:09,2	4,1	04:52,6	5,7	05:10,6	5,3
04:09,2	4,1	04:52,6	5,7	05:10,6	5,2
04:09,2	4,1	04:52,6	5,8	05:10,6	5,2
04:09,2	4,1	04:52,6	5,7	05:10,6	5,2
04:09,2	4,1	04:52,6	5,7	05:10,6	5,1
04:09,2	4,1	04:52,6	5,7	05:10,6	5
04:09,2	4,1	04:52,7	5,8	05:10,6	5
04:09,3	4,1	04:52,7	5,8	05:10,7	5
04:09,3	4,2	04:52,7	5,8	05:10,7	5
04:09,3	4,2	04:52,7	5,7	05:10,7	5
04:09,3	4,2	04:52,7	5,8	05:10,7	5
04:09,3	4,2	04:52,7	5,7	05:10,7	5
04:09,3	4,2	04:52,7	5,7	05:10,7	5
04:09,3	4,3	04:52,7	5,7	05:10,7	5
04:09,3	4,3	04:52,7	5,7	05:10,7	5
04:09,3	4,3	04:52,7	5,7	05:10,7	5
04:09,3	4,3	04:52,8	5,7	05:10,7	5
04:09,4	4,3	04:52,8	5,7	05:10,8	5
04:09,4	4,3	04:52,8	5,7	05:10,8	4,9
04:09,4	4,3	04:52,8	5,7	05:10,8	4,9
04:09,4	4,3	04:52,8	5,7	05:10,8	5
04:09,4	4,3	04:52,8	5,7	05:10,8	5
04:09,4	4,3	04:52,8	5,7	05:10,8	4,9
04:09,4	4,3	04:52,8	5,6	05:10,8	5
04:09,4	4,3	04:52,8	5,6	05:10,8	4,9
04:09,4	4,3	04:52,8	5,6	05:10,8	4,9
04:09,4	4,3	04:52,8	5,6	05:10,8	4,9
04:09,5	4,3	04:52,9	5,5	05:10,8	4,9
04:09,5	4,3	04:52,9	5,5	05:10,9	4,9
04:09,5	4,4	04:52,9	5,4	05:10,9	4,9
04:09,5	4,4	04:52,9	5,4	05:10,9	4,9
04:09,5	4,5	04:52,9	5,4	05:10,9	4,9
04:09,5	4,5	04:52,9	5,4	05:10,9	4,9
04:09,5	4,5	04:52,9	5,4	05:10,9	4,9
04:09,5	4,5	04:52,9	5,4	05:10,9	4,9
04:09,5	4,5	04:52,9	5,4	05:10,9	4,9
04:09,5	4,5	04:52,9	5,4	05:10,9	5
04:09,6	4,6	04:53,0	5,4	05:11,0	5
04:09,6	4,5	04:53,0	5,4	05:11,0	5
04:09,6	4,5	04:53,0	5,3	05:11,0	4,9
04:09,6	4,6	04:53,0	5,3	05:11,0	4,9
04:09,6	4,5	04:53,0	5,3	05:11,0	5
04:09,6	4,5	04:53,0	5,3	05:11,0	5
04:09,6	4,5	04:53,0	5,3	05:11,0	5
04:09,6	4,5	04:53,0	5,3	05:11,0	5
04:09,6	4,5	04:53,0	5,3	05:11,0	5
04:09,6	4,5	04:53,0	5,3	05:11,0	5
04:09,6	4,5	04:53,1	5,2	05:11,1	5
04:09,7	4,5	04:53,1	5,3	05:11,1	5,1
04:09,7	4,5	04:53,1	5,3	05:11,1	5,1
04:09,7	4,5	04:53,1	5,2	05:11,1	5,1
04:09,7	4,5	04:53,1	5,3	05:11,1	5,1
04:09,7	4,5	04:53,1	5,2	05:11,1	5,1

04:09,7	4,5	04:53,1	5,3	05:11,1	5,2
04:09,7	4,5	04:53,1	5,3	05:11,1	5,2
04:09,7	4,5	04:53,1	5,3	05:11,1	5,1
04:09,7	4,5	04:53,1	5,3	05:11,1	5,1
04:09,7	4,5	04:53,2	5,3	05:11,1	5,2
04:09,8	4,5	04:53,2	5,3	05:11,2	5,2
04:09,8	4,4	04:53,2	5,3	05:11,2	5,2
04:09,8	4,4	04:53,2	5,3	05:11,2	5,2
04:09,8	4,4	04:53,2	5,3	05:11,2	5,2
04:09,8	4,4	04:53,2	5,3	05:11,2	5,2
04:09,8	4,3	04:53,2	5,3	05:11,2	5,2
04:09,8	4,2	04:53,2	5,3	05:11,2	5,2
04:09,8	4,2	04:53,2	5,4	05:11,2	5,2
04:09,8	4,2	04:53,3	5,4	05:11,2	5,3
04:09,8	4,2	04:53,3	5,4	05:11,2	5,3
04:09,9	4,2	04:53,3	5,4	05:11,3	5,2
04:09,9	4,2	04:53,3	5,5	05:11,3	5,2
04:09,9	4,2	04:53,3	5,5	05:11,3	5,3
04:09,9	4,2	04:53,3	5,6	05:11,3	5,3
04:09,9	4,2	04:53,3	5,6	05:11,3	5,3
04:09,9	4,2	04:53,3	5,6	05:11,3	5,2
04:09,9	4,2	04:53,3	5,6	05:11,3	5,3
04:09,9	4,2	04:53,3	5,6	05:11,3	5,2
04:09,9	4,1	04:53,3	5,7	05:11,3	5,3
04:10,0	4,1	04:53,4	5,7	05:11,3	5,2
04:10,0	4,1	04:53,4	5,7	05:11,4	5,2
04:10,0	4,1	04:53,4	5,7	05:11,4	5,2
04:10,0	4,1	04:53,4	5,7	05:11,4	5,2
04:10,0	4,1	04:53,4	5,7	05:11,4	5,2
04:10,0	4,1	04:53,4	5,7	05:11,4	5,2
04:10,0	4,1	04:53,4	5,7	05:11,4	5,2
04:10,0	4,1	04:53,4	5,7	05:11,4	5,2
04:10,0	4,1	04:53,4	5,7	05:11,4	5,2
04:10,0	4,1	04:53,4	5,8	05:11,4	5,2
04:10,1	4,1	04:53,5	5,8	05:11,4	5,2
04:10,1	4,1	04:53,5	5,8	05:11,5	5,2
04:10,1	4,1	04:53,5	5,8	05:11,5	5,2
04:10,1	4,1	04:53,5	5,9	05:11,5	5,2
04:10,1	4,1	04:53,5	5,8	05:11,5	5,2
04:10,1	4,1	04:53,5	5,8	05:11,5	5,2
04:10,1	4	04:53,5	5,9	05:11,5	5,2
04:10,1	4,1	04:53,5	5,9	05:11,5	5,2
04:10,1	4,1	04:53,5	5,9	05:11,5	5,3
04:10,1	4,1	04:53,5	5,9	05:11,5	5,3
04:10,1	4,1	04:53,6	5,8	05:11,6	5,2
04:10,2	4,1	04:53,6	5,9	05:11,6	5,2
04:10,2	4,1	04:53,6	5,9	05:11,6	5,1
04:10,2	4,1	04:53,6	5,9	05:11,6	5,1
04:10,2	4,1	04:53,6	5,9	05:11,6	5
04:10,2	4,1	04:53,6	5,9	05:11,6	5
04:10,2	4,2	04:53,6	5,9	05:11,6	5
04:10,2	4,2	04:53,6	5,9	05:11,6	5
04:10,2	4,2	04:53,6	5,9	05:11,6	5

04:10,2	4,2	04:53,7	5,9	05:11,6	5
04:10,2	4,3	04:53,7	5,9	05:11,7	5
04:10,3	4,3	04:53,7	5,9	05:11,7	5,1
04:10,3	4,3	04:53,7	5,9	05:11,7	5,1
04:10,3	4,3	04:53,7	5,9	05:11,7	5
04:10,3	4,4	04:53,7	5,9	05:11,7	5
04:10,3	4,4	04:53,7	5,9	05:11,7	5
04:10,3	4,4	04:53,7	5,9	05:11,7	5
04:10,3	4,4	04:53,7	5,8	05:11,7	5
04:10,3	4,4	04:53,7	5,9	05:11,7	5
04:10,3	4,4	04:53,7	5,9	05:11,7	5
04:10,3	4,4	04:53,8	5,9	05:11,7	5,1
04:10,4	4,4	04:53,8	5,8	05:11,8	5,1
04:10,4	4,4	04:53,8	5,8	05:11,8	5
04:10,4	4,4	04:53,8	5,9	05:11,8	5,1
04:10,4	4,4	04:53,8	5,9	05:11,8	5
04:10,4	4,5	04:53,8	5,9	05:11,8	5
04:10,4	4,5	04:53,8	5,9	05:11,8	5
04:10,4	4,5	04:53,8	5,9	05:11,8	5,1
04:10,4	4,5	04:53,8	5,9	05:11,8	5
04:10,4	4,5	04:53,9	5,8	05:11,8	5
04:10,4	4,5	04:53,9	5,8	05:11,8	5
04:10,5	4,5	04:53,9	5,7	05:11,9	5,1
04:10,5	4,5	04:53,9	5,7	05:11,9	5,2
04:10,5	4,5	04:53,9	5,6	05:11,9	5,2
04:10,5	4,5	04:53,9	5,6	05:11,9	5,1
04:10,5	4,6	04:53,9	5,6	05:11,9	5,2
04:10,5	4,5	04:53,9	5,6	05:11,9	5,2
04:10,5	4,5	04:53,9	5,6	05:11,9	5,2
04:10,5	4,6	04:53,9	5,6	05:11,9	5,2
04:10,5	4,5	04:54,0	5,6	05:11,9	5,2
04:10,6	4,6	04:54,0	5,7	05:12,0	5,2
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,3
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,2
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,3
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,3
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,4
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,4
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,4
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,4
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,4
04:10,6	4,5	04:54,0	5,6	05:12,0	5,6
04:10,7	4,5	04:54,1	5,6	05:12,1	5,5
04:10,7	4,5	04:54,1	5,6	05:12,1	5,6
04:10,7	4,5	04:54,1	5,6	05:12,1	5,5
04:10,7	4,5	04:54,1	5,6	05:12,1	5,6
04:10,7	4,5	04:54,1	5,6	05:12,1	5,6
04:10,7	4,4	04:54,1	5,6	05:12,1	5,6
04:10,7	4,4	04:54,1	5,6	05:12,1	5,6
04:10,7	4,3	04:54,1	5,6	05:12,1	5,6
04:10,7	4,3	04:54,1	5,6	05:12,1	5,6
04:10,7	4,2	04:54,2	5,6	05:12,1	5,6
04:10,7	4,2	04:54,2	5,6	05:12,1	5,6
04:10,8	4,2	04:54,2	5,6	05:12,2	5,7

04:11,3	4,4	04:54,7	6	05:12,7	5,5
04:11,3	4,4	04:54,7	6	05:12,7	5,5
04:11,3	4,5	04:54,7	5,9	05:12,7	5,5
04:11,3	4,5	04:54,7	6	05:12,7	5,4
04:11,3	4,5	04:54,7	6	05:12,7	5,5
04:11,3	4,5	04:54,8	6	05:12,8	5,5
04:11,4	4,5	04:54,8	5,9	05:12,8	5,5
04:11,4	4,4	04:54,8	5,9	05:12,8	5,4
04:11,4	4,5	04:54,8	6	05:12,8	5,4
04:11,4	4,5	04:54,8	6	05:12,8	5,5
04:11,4	4,5	04:54,8	6	05:12,8	5,4
04:11,4	4,5	04:54,8	5,9	05:12,8	5,4
04:11,4	4,5	04:54,8	6	05:12,8	5,4
04:11,4	4,5	04:54,8	6	05:12,8	5,5
04:11,4	4,5	04:54,9	5,9	05:12,8	5,5
04:11,4	4,5	04:54,9	5,9	05:12,8	5,5
04:11,5	4,5	04:54,9	5,9	05:12,9	5,5
04:11,5	4,5	04:54,9	5,9	05:12,9	5,5
04:11,5	4,5	04:54,9	5,7	05:12,9	5,6
04:11,5	4,5	04:54,9	5,7	05:12,9	5,6
04:11,5	4,5	04:54,9	5,6	05:12,9	5,5
04:11,5	4,5	04:54,9	5,6	05:12,9	5,6
04:11,5	4,5	04:54,9	5,6	05:12,9	5,6
04:11,5	4,5	04:54,9	5,6	05:12,9	5,6
04:11,5	4,5	04:55,0	5,6	05:12,9	5,6
04:11,6	4,5	04:55,0	5,6	05:12,9	5,6
04:11,6	4,5	04:55,0	5,6	05:13,0	5,7
04:11,6	4,6	04:55,0	5,6	05:13,0	5,6
04:11,6	4,5	04:55,0	5,6	05:13,0	5,7
04:11,6	4,5	04:55,0	5,6	05:13,0	5,7
04:11,6	4,5	04:55,0	5,6	05:13,0	5,7
04:11,6	4,4	04:55,0	5,6	05:13,0	5,7
04:11,6	4,4	04:55,0	5,5	05:13,0	5,7
04:11,6	4,4	04:55,0	5,5	05:13,0	5,8
04:11,7	4,3	04:55,1	5,5	05:13,1	5,8
04:11,7	4,3	04:55,1	5,5	05:13,1	5,7
04:11,7	4,2	04:55,1	5,5	05:13,1	5,8
04:11,7	4,2	04:55,1	5,5	05:13,1	5,9
04:11,7	4,1	04:55,1	5,5	05:13,1	5,9
04:11,7	4,2	04:55,1	5,5	05:13,1	5,8
04:11,7	4,2	04:55,1	5,5	05:13,1	5,8
04:11,7	4,2	04:55,1	5,5	05:13,1	5,9
04:11,7	4,2	04:55,1	5,4	05:13,1	5,9
04:11,7	4,2	04:55,1	5,4	05:13,1	5,9
04:11,8	4,2	04:55,2	5,5	05:13,1	5,9
04:11,8	4,2	04:55,2	5,5	05:13,2	5,9
04:11,8	4,1	04:55,2	5,5	05:13,2	5,9
04:11,8	4,1	04:55,2	5,4	05:13,2	5,9
04:11,8	4,1	04:55,2	5,5	05:13,2	5,9
04:11,8	4,1	04:55,2	5,5	05:13,2	5,9
04:11,8	4,1	04:55,2	5,6	05:13,2	5,9
04:11,8	4,1	04:55,2	5,5	05:13,2	5,9

04:11,8	4,1	04:55,2	5,5	05:13,2	5,9
04:11,8	4,1	04:55,3	5,6	05:13,2	5,9
04:11,8	4,1	04:55,3	5,5	05:13,3	5,9
04:11,9	4,1	04:55,3	5,5	05:13,3	5,9
04:11,9	4,1	04:55,3	5,5	05:13,3	5,9
04:11,9	4,1	04:55,3	5,6	05:13,3	5,9
04:11,9	4,1	04:55,3	5,6	05:13,3	5,9
04:11,9	4,1	04:55,3	5,6	05:13,3	5,8
04:11,9	4	04:55,3	5,6	05:13,3	5,8
04:11,9	4	04:55,3	5,6	05:13,3	5,8
04:11,9	4,1	04:55,3	5,7	05:13,3	5,9
04:11,9	4,1	04:55,3	5,7	05:13,3	5,8
04:11,9	4,1	04:55,4	5,7	05:13,3	5,8
04:12,0	4,1	04:55,4	5,7	05:13,4	5,8
04:12,0	4	04:55,4	5,7	05:13,4	5,8
04:12,0	4,1	04:55,4	5,7	05:13,4	5,8
04:12,0	4,1	04:55,4	5,7	05:13,4	5,7
04:12,0	4,1	04:55,4	5,8	05:13,4	5,7
04:12,0	4,1	04:55,4	5,8	05:13,4	5,7
04:12,0	4,1	04:55,4	5,7	05:13,4	5,7
04:12,0	4,1	04:55,4	5,7	05:13,4	5,7
04:12,0	4,2	04:55,4	5,7	05:13,4	5,7
04:12,0	4,1	04:55,5	5,8	05:13,4	5,7
04:12,1	4,2	04:55,5	5,9	05:13,5	5,7
04:12,1	4,2	04:55,5	5,8	05:13,5	5,7
04:12,1	4,2	04:55,5	5,8	05:13,5	5,7
04:12,1	4,3	04:55,5	5,9	05:13,5	5,7
04:12,1	4,3	04:55,5	5,9	05:13,5	5,7
04:12,1	4,3	04:55,5	5,9	05:13,5	5,7
04:12,1	4,3	04:55,5	5,9	05:13,5	5,6
04:12,1	4,3	04:55,5	5,9	05:13,5	5,6
04:12,1	4,3	04:55,6	5,9	05:13,5	5,6
04:12,1	4,3	04:55,6	5,9	05:13,5	5,5
04:12,2	4,2	04:55,6	5,9	05:13,6	5,4
04:12,2	4,3	04:55,6	5,9	05:13,6	5,4
04:12,2	4,3	04:55,6	5,9	05:13,6	5,4
04:12,2	4,3	04:55,6	5,9	05:13,6	5,3
04:12,2	4,3	04:55,6	5,9	05:13,6	5,3
04:12,2	4,3	04:55,6	5,9	05:13,6	5,3
04:12,2	4,4	04:55,6	5,9	05:13,6	5,3
04:12,2	4,2	04:55,6	5,9	05:13,6	5,3
04:12,2	4,5	04:55,6	5,9	05:13,6	5,3
04:12,3	4,5	04:55,7	5,9	05:13,6	5,4
04:12,3	4,1	04:55,7	5,9	05:13,7	5,4
04:12,3	3,9	04:55,7	5,9	05:13,7	5,3
04:12,3	3,8	04:55,7	5,9	05:13,7	5,3
04:12,3	4,2	04:55,7	5,9	05:13,7	5,3
04:12,3	4,2	04:55,7	5,9	05:13,7	5,3
04:12,3	4,1	04:55,7	5,9	05:13,7	5,3
04:12,3	4	04:55,7	5,8	05:13,7	5,3
04:12,3	4	04:55,7	5,8	05:13,7	5,3
04:12,3	4	04:55,7	5,7	05:13,7	5,3
04:12,4	3,9	04:55,8	5,7	05:13,8	5,3

04:12,4	3,9	04:55,8	5,7	05:13,8	5,3
04:12,4	3,9	04:55,8	5,8	05:13,8	5,3
04:12,4	3,9	04:55,8	5,7	05:13,8	5,3
04:12,4	3,9	04:55,8	5,8	05:13,8	5,3
04:12,4	3,9	04:55,8	5,8	05:13,8	5,3
04:12,4	3,9	04:55,8	5,8	05:13,8	5,2
04:12,4	3,9	04:55,8	5,9	05:13,8	5,3
04:12,4	3,9	04:55,8	5,8	05:13,8	5,3
04:12,4	3,9	04:55,8	5,7	05:13,8	5,3
04:12,4	4	04:55,9	5,7	05:13,8	5,3
04:12,5	4	04:55,9	5,6	05:13,9	5,2
04:12,5	4	04:55,9	5,6	05:13,9	5,3
04:12,5	4	04:55,9	5,6	05:13,9	5,3
04:12,5	4	04:55,9	5,6	05:13,9	5,3
04:12,5	4	04:55,9	5,4	05:13,9	5,3
04:12,5	4	04:55,9	5,4	05:13,9	5,2
04:12,5	3,9	04:55,9	5,4	05:13,9	5,2
04:12,5	3,9	04:55,9	5,4	05:13,9	5,2
04:12,5	3,9	04:56,0	5,4	05:13,9	5,2
04:12,5	3,8	04:56,0	5,4	05:13,9	5,2
04:12,6	3,7	04:56,0	5,4	05:14,0	5,3
04:12,6	3,7	04:56,0	5,4	05:14,0	5,3
04:12,6	3,6	04:56,0	5,4	05:14,0	5,3
04:12,6	3,5	04:56,0	5,4	05:14,0	5,3
04:12,6	3,5	04:56,0	5,4	05:14,0	5,3
04:12,6	3,4	04:56,0	5,4	05:14,0	5,4
04:12,6	3,4	04:56,0	5,4	05:14,0	5,4
04:12,6	3,4	04:56,0	5,4	05:14,0	5,4
04:12,6	3,4	04:56,1	5,4	05:14,0	5,4
04:12,7	3,3	04:56,1	5,4	05:14,0	5,4
MEDIA 1	4,226534653	MEDIA 2	5,723168317	MEDIA 3	5,373267327
MEDIA1,2,3	5,107656766				
DS	0,782872792				

Tabla 3: Datos relacionados con las 3 pruebas de oclusión, medias de cada prueba y media general con su desviación estándar.

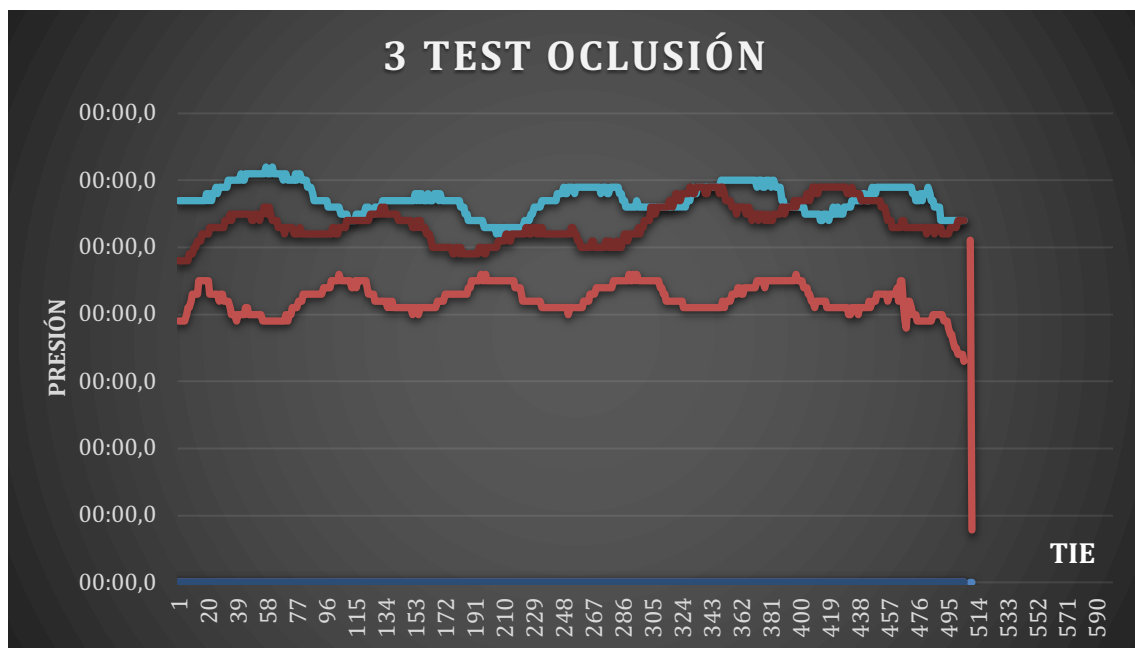


Figura 27: graficas correspondientes a las tres pruebas de oclusión referidas en la tabla 3.

Time	Flow (LPM)	Pressure (cmH2O)	CO2 (mmHg)	Volume (ml)
07:57,3	-2,97	15,3	4,6	356
07:57,3	-3,5	15,1	4,5	356
07:57,3	-3,21	14,9	4,4	356
07:57,3	-4,2	14,8	4,6	356
07:57,3	-5,26	14,6	4,6	356
07:57,3	-6,32	14,4	4,5	356
07:57,4	-7,36	14,2	4,5	356
07:57,4	-8,3	14	4,4	356
07:57,4	-9,29	13,8	4,5	356
07:57,4	-9,68	13,6	4,5	356
07:57,4	-9,92	13,4	4,5	356
07:57,4	10,27	13,2	4,5	356
07:57,4	10,37	13	4,5	356
07:57,4	10,73	12,8	4,6	356
07:57,4	11,55	12,6	4,5	356
07:57,4	11,89	12,5	4,6	356
07:57,4	12,12	12,3	4,6	356
07:57,5	12,67	12	4,5	334
07:57,5	12,79	11,7	4,5	332
07:57,5	12,68	11,8	4,4	330
07:57,5	-13,2	11,5	4,6	327
07:57,5	13,92	11,3	4,6	325
07:57,5	14,16	11,1	4,6	323
07:57,5	14,73	10,9	4,6	321
07:57,5	15,22	10,8	4,5	318
07:57,5	15,27	10,6	4,6	316
07:57,6	15,48	10,4	4,6	313
07:57,6	15,26	10,4	4,7	311
07:57,6	14,88	10,4	4,9	308
07:57,6	14,83	10,3	5,2	306
07:57,6	15,01	10,2	5,8	303
07:57,6	14,83	10	6,6	301
07:57,6	14,72	10	7,6	298
07:57,6	14,81	9,9	8,7	296
07:57,6	-15,1	9,8	9,8	293
07:57,6	-14,7	9,8	11,9	291
07:57,7	14,16	9,8	14,2	288
07:57,7	14,86	9,7	16,3	286
07:57,7	14,65	9,6	18,7	283
07:57,7	13,77	9,6	21,4	281
07:57,7	13,29	9,5	22,9	279
07:57,7	13,79	9,5	26,9	276
07:57,7	14,96	9,4	28	274
07:57,7	14,32	9,4	29,3	272

07:57,7	13,43	9,4	31	269
07:57,7	-13,6	9,3	32,3	267
07:57,8	13,81	9,2	34,6	265
07:57,8	13,49	9,1	36,7	262
07:57,8	-13	9,1	38,2	260
07:57,8	13,54	9,1	38,7	258
07:57,8	14,47	8,9	38,1	256
07:57,8	14,11	8,9	40,4	253
07:57,8	13,46	8,9	40,3	251
07:57,8	13,54	8,8	42,3	249
07:57,8	13,61	8,8	42,6	246
07:57,8	-13,3	8,7	43,7	244
07:57,9	-13,2	8,7	45,5	242
07:57,9	13,33	8,7	44,3	240
07:57,9	12,97	8,6	44,6	237
07:57,9	13,33	8,5	44,2	235
07:57,9	13,37	8,5	44,7	233
07:57,9	-13,4	8,4	45,4	231
07:57,9	13,39	8,4	45,8	229
07:57,9	13,46	8,4	45,5	226
07:57,9	13,18	8,3	46,8	224
07:57,9	13,02	8,3	45,5	222
07:58,0	12,74	8,2	45,9	220
07:58,0	13,14	8,1	46,6	218
07:58,0	-13,2	8,1	46,6	215
07:58,0	13,42	8	46,1	213
07:58,0	12,52	8	45,7	211
07:58,0	12,58	8	46,4	209
07:58,0	12,87	7,8	46,2	207
07:58,0	12,62	7,8	46,1	205
07:58,0	12,81	7,8	46,8	203
07:58,0	12,74	7,8	47	200
07:58,1	12,61	7,7	47,1	198
07:58,1	12,53	7,7	46,6	196
07:58,1	12,48	7,7	47,1	194
07:58,1	12,43	7,7	47,4	192
07:58,1	12,65	7,5	47	190
07:58,1	12,78	7,5	46,6	188
07:58,1	12,77	7,5	46,7	186
07:58,1	12,76	7,5	47	184
07:58,1	12,55	7,4	47,1	181
07:58,1	12,45	7,4	46,9	179
07:58,1	12,24	7,4	46,8	177
07:58,2	12,38	7,3	46,7	175
07:58,2	12,57	7,3	47	173

07:58,2	-12,7	7,1	46,6	171
07:58,2	12,28	7,2	46,5	169
07:58,2	11,98	7,1	46,9	167
07:58,2	12,57	7,1	47,1	165
07:58,2	12,47	7	46,8	163
07:58,2	11,88	7,1	46,8	161
07:58,2	11,63	7	46,9	159
07:58,3	11,91	6,9	47,1	157
07:58,3	11,69	6,9	46,7	155
07:58,3	12,28	6,9	46,7	153
07:58,3	12,29	6,9	46,7	151
07:58,3	11,25	6,8	46,9	149
07:58,3	11,37	6,7	46,6	147
07:58,3	12,14	6,7	47,1	145
07:58,3	11,92	6,7	47,4	143
07:58,3	11,63	6,7	47,3	141
07:58,3	11,85	6,6	47,1	139
07:58,4	11,94	6,6	47,1	137
07:58,4	12,13	6,6	47,3	135
07:58,4	11,63	6,5	47,8	133
07:58,4	11,06	6,5	47,9	131
07:58,4	11,19	6,5	47,8	129
07:58,4	11,85	6,5	47,8	127
07:58,4	12,05	6,4	48,3	125
07:58,4	11,78	6,3	48,5	123
07:58,4	11,05	6,3	47,7	121
07:58,4	10,87	6,3	48,5	120
07:58,5	11,49	6,2	48,4	118
07:58,5	11,69	6,2	48,9	116
07:58,5	10,94	6,2	48,7	114
07:58,5	10,65	6,2	48,9	112
07:58,5	11,12	6	49	110
07:58,5	11,94	6	48,9	108
07:58,5	11,15	6	49,1	107
07:58,5	10,46	6	48,7	105
07:58,5	11,06	5,9	49	103
07:58,5	11,72	5,9	48,8	101
07:58,5	10,62	5,9	49,7	99
07:58,6	10,69	5,8	49,1	97
07:58,6	10,99	5,8	49,1	95
07:58,6	10,84	5,8	49,9	94
07:58,6	10,53	5,7	49,7	92
07:58,6	10,76	5,6	49,7	90
07:58,6	10,79	5,6	49,8	88

07:58,6	10,57	5,5	49,6	87
07:58,6	11,03	5,5	49,8	85
07:58,6	10,51	5,4	49,7	83
07:58,7	10,05	5,3	49,9	81
07:58,7	10,31	5,3	49,6	79
07:58,7	10,31	5,3	49,4	78
07:58,7	10,38	5,2	49,4	76
07:58,7	10,33	5,2	50	74
07:58,7	10,18	5,2	49,5	73
07:58,7	10,08	5,1	49,4	71
07:58,7	10,24	5,1	49,5	69
07:58,7	-10,6	5,1	49,5	67
07:58,7	10,51	5	50	66
07:58,8	10,03	4,9	49,9	64
07:58,8	-9,7	4,9	49,4	62
07:58,8	-9,86	4,9	49,6	61
07:58,8	10,16	4,9	50,1	59
07:58,8	-9,71	4,8	50,4	57
07:58,8	-9,88	4,8	50,1	56
07:58,8	10,17	4,7	50,3	54
07:58,8	-9,85	4,7	50,7	52
07:58,8	-9,88	4,7	50,6	51
07:58,8	-9,55	4,7	50,8	49
07:58,8	-9,66	4,6	50,6	47
07:58,9	-9,93	4,6	50,4	46
07:58,9	-9,41	4,5	50,4	44
07:58,9	-9,39	4,5	50,3	43
07:58,9	-9,52	4,5	50,3	41
07:58,9	-9,38	4,5	50,3	39
07:58,9	-9,41	4,5	50,4	38
07:58,9	-9,47	4,4	50,8	36
07:58,9	-9,52	4,4	50,8	35
07:58,9	-9,27	4,4	50,9	33
07:59,0	-9,28	4,3	51,2	32
07:59,0	-9,3	4,3	50,9	30
07:59,0	-9,58	4,2	50,8	28
07:59,0	-9,55	4,2	50,6	27
07:59,0	-9,02	4,2	50,2	25
07:59,0	-9,02	4,2	50,5	24
07:59,0	-9,02	4,1	50,2	22
07:59,0	-8,92	4,1	49,9	21
07:59,0	-9,02	4,2	50,2	19
07:59,0	-9	4,2	50	18
07:59,0	-8,94	4,1	49,6	16
07:59,1	-9,02	4,1	50	15
07:59,1	-8,54	4,2	50,4	13
07:59,1	-8,47	4,3	50	12
07:59,1	-8,3	4,3	49,6	10

07:59,1	-7,24	4,4	50,1	9
07:59,1	-7,14	4,6	49,8	8
07:59,1	-6,9	4,7	49,8	7
07:59,1	-5,28	4,9	49,9	5
07:59,1	-4,36	5	49,5	4
07:59,2	-3,7	5,2	47,8	4
07:59,2	-2,79	5,4	47,7	3
07:59,2	-2	5,4	44,9	2
07:59,2	0	5,6	40,1	2
07:59,2	0	5,7	35,4	2
07:59,2	2,56	5,9	32,6	2
07:59,2	2,91	6	29,9	2
07:59,2	2,96	6,1	27,2	2
07:59,2	3,57	6,3	23,7	2
07:59,2	4,59	6,5	20,6	2
07:59,2	5,34	6,6	20,9	2
07:59,3	6,14	6,9	16,1	2
07:59,3	6,97	7,1	9,6	2
07:59,3	7,74	7,2	11,9	2
07:59,3	8,15	7,4	7,7	2
07:59,3	8,58	7,6	9	2
07:59,3	9,53	7,9	8,5	2
07:59,3	10,35	8,1	6,3	2
07:59,3	10,71	8,4	6,4	2
07:59,3	11,51	8,6	4,8	2
07:59,4	12,19	8,8	4,4	2
07:59,4	12,46	9	4,7	2
07:59,4	12,81	9,3	4,7	2
07:59,4	13,99	9,6	4,7	2
07:59,4	14,49	9,9	4,7	2
07:59,4	14,93	10,1	4,5	24
07:59,4	15,82	10,3	4,6	26
07:59,4	16,69	10,7	4,6	29
07:59,4	16,7	11	4,4	31
07:59,4	16,86	11,2	4,5	34
07:59,5	17,6	11,3	4,5	37
07:59,5	18,56	11,6	4,5	40
07:59,5	18,78	11,9	4,4	42
07:59,5	19,66	12	4,5	45
07:59,5	20,31	12,4	4,4	49
07:59,5	19,55	12,5	4,3	52
07:59,5	19,6	12,7	4,4	55
07:59,5	21,07	12,9	4,5	58
07:59,5	21,76	13,1	4,6	62
07:59,5	20,85	13,2	4,5	65
07:59,5	20,59	13,5	4,5	69
07:59,6	21,59	13,7	4,5	72
07:59,6	22,42	13,9	4,4	76
07:59,6	22,53	14,2	4,5	79
07:59,6	22,76	14,5	4,4	83

07:59,6	23	14,6	4,5	87
07:59,6	23,1	14,8	4,5	90
07:59,6	23,38	15	4,5	94
07:59,6	23,73	15,3	4,6	98
07:59,6	24,55	15,4	4,4	102
07:59,7	24,93	15,6	4,5	106
07:59,7	24,68	15,9	4,4	110
07:59,7	25,15	16,2	4,6	114
07:59,7	25,05	16,3	4,5	118
07:59,7	25,29	16,5	4,6	122
07:59,7	26,18	16,9	4,5	126
07:59,7	26,95	17,1	4,5	131
07:59,7	27,58	17,4	4,4	135
07:59,7	27,32	17,5	4,4	139
07:59,7	27,65	17,8	4,5	144
07:59,8	27,54	18	4,5	148
07:59,8	26,98	18	4,5	153
07:59,8	27,96	18,3	4,5	158
07:59,8	28,58	18,3	4,5	162
07:59,8	27,83	18,5	4,4	167
07:59,8	27,56	18,6	4,5	171
07:59,8	26,96	18,8	4,5	176
07:59,8	26,8	19	4,5	181
07:59,8	27,59	19	4,6	185
07:59,8	28,19	19,1	4,5	190
07:59,9	28,09	19,2	4,5	194
07:59,9	26,74	19,2	4,4	199
07:59,9	26,88	19,4	4,5	204
07:59,9	27,19	19,4	4,5	208
07:59,9	26,55	19,3	4,5	213
07:59,9	26,9	19,3	4,6	217
07:59,9	25,6	19,3	4,6	222
07:59,9	25,43	19,4	4,6	226
07:59,9	25,35	19,4	4,6	230
07:59,9	25,43	19,4	4,5	235
08:00,0	25,42	19,5	4,5	239
08:00,0	25,11	19,5	4,4	243
08:00,0	24,67	19,5	4,4	247
08:00,0	25,19	19,6	4,5	252
08:00,0	25,22	19,6	4,5	256
08:00,0	23,64	19,5	4,5	260
08:00,0	23,24	19,6	4,4	264
08:00,0	23,27	19,6	4,4	268
08:00,0	23,28	19,6	4,4	272
08:00,0	23,21	19,7	4,5	276
08:00,0	23,05	19,9	4,4	280
08:00,1	22,6	19,8	4,4	284
08:00,1	23,26	19,8	4,5	288
08:00,1	23,24	19,7	4,4	291
08:00,1	22,15	19,9	4,5	295

08:00,1	22,95	19,9	4,5	299
08:00,1	21,76	19,9	4,6	303
08:00,1	21,05	20	4,6	307
08:00,1	21,31	20,1	4,6	310
08:00,1	21,19	20	4,5	314
08:00,2	21,41	19,8	4,4	317
08:00,2	21,36	19,3	4,5	321
08:00,2	18,93	18,8	4,5	325
08:00,2	16,05	18,6	4,4	328
08:00,2	14,99	18,3	4,4	331
08:00,2	14,68	18	4,5	334
08:00,2	14,64	17,5	4,6	337
08:00,2	12,06	17,5	4,6	339
08:00,2	10,12	17,2	4,6	342
08:00,2	9,84	16,9	4,4	344
08:00,3	9,59	16,7	4,5	346
08:00,3	7,4	16,4	4,6	348
08:00,3	5,07	16,2	4,5	349
08:00,3	4,1	16,1	4,5	351
08:00,3	3,71	15,9	4,5	352
08:00,3	0,97	15,7	4,5	352
08:00,3	-1,11	15,6	4,5	353
08:00,3	-1,14	15,4	4,5	353
08:00,3	-2,23	15,3	4,5	353
08:00,3	-3,34	15	4,5	353
08:00,4	-3,92	14,9	4,5	353
08:00,4	-3,43	14,9	4,4	353
08:00,4	-4,52	14,6	4,5	353
08:00,4	-6,33	14,4	4,4	353
08:00,4	-7,02	14,2	4,5	353
08:00,4	-7,98	14,1	4,5	353
08:00,4	-9,08	13,8	4,6	353
08:00,4	-9,22	13,7	4,5	353
08:00,4	-9,34	13,6	4,5	353
08:00,4	-9,56	13,1	4,5	353
08:00,5	10,71	13,1	4,5	353
08:00,5	10,83	13	4,5	353
08:00,5	10,92	12,7	4,5	353
08:00,5	-12,2	12,5	4,5	353
08:00,5	12,43	12,3	4,7	353
08:00,5	12,04	12,2	4,6	332
08:00,5	12,48	11,9	4,4	330
08:00,5	13,51	11,8	4,5	328
08:00,5	13,31	11,5	4,5	326
08:00,5	13,53	11,3	4,6	323
08:00,5	13,94	11,2	4,5	321
08:00,6	14,03	11	4,5	319
08:00,6	15,15	10,7	4,5	317
08:00,6	15,89	10,7	4,6	314

08:00,6	15,43	10,4	4,6	312
08:00,6	15,59	10,3	4,7	309
08:00,6	14,92	10,3	4,8	306
08:00,6	14,42	10,3	4,9	304
08:00,6	-15,6	10,2	5,3	301
08:00,6	15,54	10	5,9	299
08:00,7	14,36	10	6,2	296
08:00,7	13,92	9,9	7,5	294
08:00,7	14,49	9,9	9,1	291
08:00,7	14,97	9,8	11,5	289
08:00,7	14,65	9,7	13,1	287
08:00,7	14,28	9,6	15,1	284
08:00,7	14,27	9,6	16,5	282
08:00,7	14,05	9,5	18,8	279
08:00,7	14,66	9,5	22,6	277
08:00,7	14,59	9,4	23,5	275
08:00,7	13,96	9,4	25,4	272
08:00,8	13,64	9,4	27,9	270
08:00,8	13,91	9,2	28,9	267
08:00,8	-14	9,2	31,1	265
08:00,8	14,08	9,2	33	263
08:00,8	13,91	9,1	35,5	260
08:00,8	13,85	9,1	36,3	258
08:00,8	-13,3	9,1	38,3	256
08:00,8	13,29	8,9	39,7	254
08:00,8	13,88	8,9	40,6	251
08:00,9	-14	8,9	41,7	249
08:00,9	13,09	8,8	42,2	247
08:00,9	13,07	8,8	42,7	245
08:00,9	13,52	8,7	43,4	242
08:00,9	13,59	8,7	43,5	240
08:00,9	13,54	8,7	44,7	238
08:00,9	14,19	8,5	44,2	236
08:00,9	13,36	8,5	45,1	233
08:00,9	-13,2	8,5	45,1	231
08:00,9	13,54	8,4	45,2	229
08:01,0	13,25	8,4	45,1	227
08:01,0	13,33	8,4	45,7	224
08:01,0	13,24	8,3	46,1	222
08:01,0	13,25	8,3	45,8	220
08:01,0	12,97	8,2	45,7	218
08:01,0	12,44	8,1	45,7	215
08:01,0	12,36	8,1	46	213
08:01,0	12,59	8	46,1	211
08:01,0	12,62	8	46	209

08:01,0	12,67	8	46,1	207
08:01,0	12,44	7,9	46,5	205
08:01,1	12,97	7,9	45,8	203
08:01,1	12,97	7,9	46,8	201
08:01,1	12,92	7,8	46,3	199
08:01,1	13,15	7,7	46,7	196
08:01,1	12,87	7,7	46,9	194
08:01,1	12,74	7,7	46,5	192
08:01,1	-12,4	7,6	46,9	190
08:01,1	12,48	7,5	46,7	188
08:01,1	12,16	7,5	46,7	186
08:01,2	11,96	7,5	47,1	184
08:01,2	12,02	7,4	47	182
08:01,2	12,36	7,4	46,8	180
08:01,2	13,03	7,3	46,3	178
08:01,2	12,98	7,3	46,4	176
08:01,2	11,84	7,3	46,9	173
08:01,2	12,13	7,3	47	171
08:01,2	12,66	7,2	46,5	169
08:01,2	11,92	7,1	46,5	167
08:01,2	12,01	7,1	46,4	165
08:01,2	12,38	7,1	46,4	163
08:01,3	12,17	7	46,3	161
08:01,3	-12,1	7	46,2	159
08:01,3	12,36	7	46,8	157
08:01,3	12,02	7	47,4	155
08:01,3	11,74	7	47,2	153
08:01,3	11,92	6,9	47,1	151
08:01,3	11,96	6,9	47,3	149
08:01,3	12,32	6,8	47,5	147
08:01,3	11,67	6,8	46,9	145
08:01,4	11,38	6,7	47	143
08:01,4	11,74	6,7	47,2	141
08:01,4	11,81	6,7	47,1	139
08:01,4	11,39	6,7	47,7	137
08:01,4	11,37	6,6	47,4	135
08:01,4	11,48	6,6	47,2	134
08:01,4	11,46	6,6	47,4	132
08:01,4	11,08	6,5	47,8	130
08:01,4	11,05	6,5	47,8	128
08:01,4	11,58	6,4	47,6	126
08:01,5	11,48	6,4	47,8	124
08:01,5	11,33	6,3	47,9	122
08:01,5	11,25	6,2	48,2	120

08:01,5	-	6,3	48,5	118
08:01,5	11,13	-	-	-
08:01,5	11,45	6,2	48,4	117
08:01,5	11,71	6,2	48,2	115
08:01,5	-	-	-	-
08:01,5	11,88	6,1	48,5	113
08:01,5	-	-	-	-
08:01,5	11,13	6	48,6	111
08:01,5	10,92	6	48,5	109
08:01,5	-	-	-	-
08:01,5	11,01	6	48,6	107
08:01,6	-	-	-	-
08:01,6	11,17	5,9	49,3	105
08:01,6	-	-	-	-
08:01,6	11,02	5,9	48,9	103
08:01,6	-10,8	5,9	48,9	101
08:01,6	-10,6	5,9	49,1	100
08:01,6	-	-	-	-
08:01,6	10,53	5,9	49,4	98
08:01,6	-	-	-	-
08:01,6	10,89	5,8	49,2	96
08:01,6	-	-	-	-
08:01,6	11,02	5,8	48,7	94
08:01,6	-	-	-	-
08:01,6	10,59	5,8	48,5	93
08:01,6	-	-	-	-
08:01,6	10,76	5,7	49,3	91
08:01,6	-	-	-	-
08:01,6	10,52	5,6	49,1	89
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,25	5,6	49	87
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,25	5,5	49	85
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,59	5,4	49,3	84
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,25	5,4	49,6	82
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,08	5,3	49,3	80
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,18	5,2	49,2	79
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,38	5,2	49,6	77
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,38	5,2	49,4	75
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,09	5,2	49,4	73
08:01,7	-9,92	5,2	49,4	72
08:01,7	-	-	-	-
08:01,7	10,03	5,1	49,7	70
08:01,8	-10,6	5,1	49,5	68
08:01,8	-	-	-	-
08:01,8	10,46	5,1	49,5	67
08:01,8	-9,86	5	49,3	65
08:01,8	-9,52	4,9	49,9	63
08:01,8	-	-	-	-
08:01,8	10,05	4,9	49,5	62
08:01,8	-	-	-	-
08:01,8	10,51	4,9	49,4	60
08:01,8	-	-	-	-
08:01,8	10,15	4,8	49,7	58
08:01,8	-9,45	4,8	49,7	57
08:01,8	-9,4	4,8	49,4	55
08:01,9	-9,68	4,7	50,1	53
08:01,9	-	-	-	-
08:01,9	10,01	4,7	50,5	52
08:01,9	-10	4,7	50,2	50
08:01,9	-9,58	4,6	49,9	48
08:01,9	-9,18	4,6	50	47
08:01,9	-9,41	4,6	50	45
08:01,9	-9,63	4,5	50,3	44
08:01,9	-9,65	4,5	50,1	42
08:01,9	-9,47	4,4	50,7	41

08:01,9	-9,16	4,5	50,2	39
08:02,0	-9,3	4,4	50,6	37
08:02,0	-9,53	4,4	50,5	36
08:02,0	-9,41	4,4	50,6	34
08:02,0	-9,19	4,4	50,6	33
08:02,0	-9,55	4,4	50,8	31
08:02,0	-9,68	4,2	51,1	30
08:02,0	-9,04	4,2	50,4	28
08:02,0	-8,96	4,2	50,3	26
08:02,0	-8,94	4,2	50,2	25
08:02,0	-9,21	4,2	50,1	23
08:02,1	-9,47	4,1	50,3	22
08:02,1	-9,06	4,1	50,1	20
08:02,1	-8,68	4,1	50,1	19
08:02,1	-8,71	4,1	50,3	17
08:02,1	-8,94	4,1	50,4	16
08:02,1	-9,06	4,1	50,1	14
08:02,1	-8,7	4,2	50,1	13
08:02,1	-8,7	4,2	50,6	11
08:02,1	-8,73	4,2	50,5	10
08:02,1	-8,49	4,4	50,3	9
08:02,2	-7,75	4,5	50,6	7
08:02,2	-6,15	4,7	50,5	6
08:02,2	-5,39	4,8	50,5	5
08:02,2	-4,78	4,9	50,2	4
08:02,2	-4,85	5	49,7	3
08:02,2	-3,36	5,2	48,2	2
08:02,2	-1,42	5,4	46,8	1
08:02,2	0	5,4	42,9	1
08:02,2	0	5,7	36,6	1
08:02,2	2,33	5,7	34,3	1
08:02,2	2,4	5,9	29,3	1
08:02,3	3,03	6,1	30	1
08:02,3	3,68	6,3	21,4	1
08:02,3	3,98	6,4	22,4	1
08:02,3	5,09	6,5	18,1	1
08:02,3	6,16	6,8	12,7	1
08:02,3	6,87	6,9	12,5	1
08:02,3	7,52	7,1	11,1	1
08:02,3	7,95	7,4	12,3	1
08:02,3	8,44	7,5	5,9	1
08:02,4	9,22	7,8	6,5	1
08:02,4	9,85	8	5,7	1
08:02,4	10,36	8,3	5,5	1
08:02,4	10,8	8,4	5,6	1
08:02,4	11,74	8,7	5,6	1
08:02,4	11,82	8,8	4,9	1
08:02,4	12,45	9,1	4,9	1
08:02,4	13,43	9,4	4,6	1
08:02,4	13,78	9,7	4,6	1

08:02,4	14,58	9,9	4,6	23
08:02,5	15,66	10,2	4,5	25
08:02,5	16,13	10,5	4,6	28
08:02,5	16,27	10,7	4,5	30
08:02,5	16,61	10,9	4,4	33
08:02,5	16,98	11,1	4,5	35
08:02,5	17,14	11,5	4,4	38
08:02,5	18,2	11,7	4,5	41
08:02,5	19,26	12	4,6	44
08:02,5	19,7	12,2	4,5	47
08:02,5	19,49	12,3	4,4	50
08:02,6	19,22	12,6	4,4	53
08:02,6	20,22	12,9	4,5	56
08:02,6	20,93	12,9	4,5	60
08:02,6	21	13,2	4,4	63
08:02,6	21,1	13,3	4,5	66
08:02,6	21,08	13,6	4,6	70
08:02,6	21,38	13,8	4,5	73
08:02,6	21,89	14	4,4	77
08:02,6	22,18	14,2	4,4	80
08:02,6	22,4	14,6	4,3	84
08:02,7	23,04	14,8	4,5	88
08:02,7	24,08	14,9	4,4	91
08:02,7	24,26	15,1	4,5	95
08:02,7	24,31	15,5	4,5	99
08:02,7	24,79	15,6	4,4	103
08:02,7	25,47	15,9	4,5	107
08:02,7	25,92	16,1	4,5	111
08:02,7	26,11	16,4	4,5	115
08:02,7	25,6	16,6	4,5	120
08:02,7	25,81	16,8	4,6	124
08:02,7	25,98	17,1	4,5	128
08:02,8	27,2	17,1	4,4	133
08:02,8	27,3	17,4	4,4	137
08:02,8	27,39	17,7	4,5	141
08:02,8	27,64	17,8	4,6	146
08:02,8	26,6	18	4,4	150
08:02,8	27,22	18,1	4,4	155
08:02,8	27,41	18,4	4,4	160
08:02,8	27,08	18,6	4,5	164
08:02,8	27,5	18,5	4,5	169
08:02,9	27,53	18,7	4,5	173
08:02,9	26,61	18,9	4,5	178
08:02,9	27,74	19,1	4,4	182
08:02,9	27,54	19,1	4,4	187
08:02,9	27,8	19,1	4,4	191
08:02,9	27,34	19,1	4,4	196
08:02,9	27,11	19,3	4,4	201
08:02,9	27,24	19,2	4,4	205
08:02,9	26,07	19,3	4,5	210

08:02,9	25,37	19,3	4,4	214
08:02,9	25,31	19,2	4,4	219
08:03,0	26,31	19,3	4,5	223
08:03,0	26,14	19,3	4,5	227
08:03,0	24,53	19,3	4,6	231
08:03,0	24,13	19,4	4,5	236
08:03,0	25,29	19,4	4,5	240
08:03,0	25,35	19,5	4,5	244
08:03,0	24,49	19,5	4,5	248
08:03,0	24,01	19,5	4,5	252
08:03,0	23,32	19,4	4,6	257
08:03,1	23,37	19,6	4,6	261
08:03,1	24,27	19,8	4,5	265
08:03,1	23,44	19,7	4,6	268
08:03,1	23,49	19,8	4,6	272
08:03,1	23,8	19,7	4,6	276
08:03,1	22,65	19,6	4,4	280
08:03,1	22,35	19,8	4,5	284
08:03,1	23,18	20	4,5	288
08:03,1	22,56	19,8	4,4	292
08:03,1	21,86	20,1	4,4	296
08:03,2	22,33	20,1	4,5	299
08:03,2	21,97	19,9	4,5	303
08:03,2	20,57	19,9	4,5	307
08:03,2	20,62	20	4,5	311
08:03,2	20,34	20	4,5	314
08:03,2	20,93	20,1	4,5	318
08:03,2	21,07	19,6	4,6	321
08:03,2	19,37	19	4,5	324
08:03,2	16,65	18,7	4,5	328
08:03,2	15,5	18,4	4,6	331
08:03,2	15,23	18,1	4,5	334
08:03,3	14,7	17,9	4,4	337
08:03,3	12,36	17,6	4,5	339
08:03,3	10,84	17,4	4,5	342
08:03,3	10,48	17,1	4,5	344
08:03,3	9,08	16,9	4,5	346
08:03,3	8,27	16,6	4,5	348
08:03,3	6,82	16,3	4,4	350
08:03,3	4,96	16,3	4,5	351
08:03,3	4,43	16,1	4,4	352
08:03,4	3,46	15,9	4,5	353
08:03,4	0	15,7	4,5	354
08:03,4	-2,15	15,3	4,6	355
08:03,4	-2,74	15,2	4,6	355
08:03,4	-2,61	15,2	4,5	355
08:03,4	-3,06	15	4,6	355
08:03,4	-4,8	14,7	4,6	355
08:03,4	-6,03	14,5	4,5	355
08:03,4	-6,52	14,4	4,5	355

08:03,4	-7,3	14,2	4,5	355
08:03,5	-8,76	14	4,5	355
08:03,5	-9,35	13,9	4,5	355
08:03,5	-9,19	13,7	4,5	355
08:03,5	-9,78	13,4	4,6	355
08:03,5	-	-	-	-
08:03,5	10,15	13,3	4,5	355
08:03,5	10,49	13	4,5	355
08:03,5	-	-	-	-
08:03,5	11,27	12,8	4,5	355
08:03,5	-11,5	12,7	4,6	355
08:03,5	-	-	-	-
08:03,5	11,33	12,5	4,4	355
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	12,18	12,2	4,5	334
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	12,93	12	4,5	332
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	13,21	11,9	4,5	330
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	13,11	11,7	4,7	328
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	13,53	11,5	4,6	326
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	13,87	11,4	4,5	324
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	14,57	11,1	4,5	321
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	14,88	10,8	4,5	319
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	14,78	10,8	4,6	317
08:03,6	-	-	-	-
08:03,6	13,92	10,6	4,6	314
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	14,92	10,4	4,6	312
08:03,7	-16	10,3	4,7	309
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	15,53	10,3	4,9	307
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	14,51	10,3	5,1	304
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	15,12	10,1	5,4	302
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	16,13	10	6,1	299
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	15,12	10	7,5	297
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	14,16	9,9	8,4	294
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	14,45	9,9	9,7	292
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	14,54	9,8	11,5	289
08:03,7	-	-	-	-
08:03,7	14,17	9,8	13,5	287
08:03,8	-	-	-	-
08:03,8	14,19	9,6	15,1	284
08:03,8	-	-	-	-
08:03,8	13,96	9,6	17,5	282
08:03,8	-	-	-	-
08:03,8	14,21	9,6	20,3	280
08:03,8	-14,3	9,5	21,7	277
08:03,8	-	-	-	-
08:03,8	13,88	9,4	24,6	275
08:03,8	-	-	-	-
08:03,8	13,91	9,4	27,7	273
08:03,8	-	-	-	-
08:03,8	14,26	9,4	29,7	270
08:03,8	-	-	-	-
08:03,8	14,16	9,3	30,8	268
08:03,8	-14,2	9,2	32	266
08:03,9	-	-	-	-
08:03,9	13,94	9,2	34,6	263
08:03,9	-	-	-	-
08:03,9	13,61	9,1	36,8	261
08:03,9	-	-	-	-
08:03,9	13,73	9,1	37,8	259
08:03,9	-	-	-	-
08:03,9	14,08	9,1	37	256
08:03,9	-	-	-	-
08:03,9	13,94	8,9	39,2	254

08:03,9	-	8,9	41,1	252
08:03,9	13,09	-	-	-
08:03,9	13,05	8,9	41,6	249
08:03,9	-	-	-	-
08:03,9	13,82	8,8	41,7	247
08:03,9	-	-	-	-
08:03,9	13,63	8,8	42,3	245
08:03,9	-	-	-	-
08:03,9	13,45	8,7	42,7	243
08:03,9	-	-	-	-
08:03,9	12,96	8,7	43,2	240
08:04,0	-	-	-	-
08:04,0	13,43	8,7	44	238
08:04,0	-	-	-	-
08:04,0	13,36	8,6	44,4	236
08:04,0	-	-	-	-
08:04,0	13,39	8,5	44,9	234
08:04,0	-	-	-	-
08:04,0	13,45	8,5	44,8	232
08:04,0	-	-	-	-
08:04,0	13,14	8,4	44,7	229
08:04,0	-	-	-	-
08:04,0	12,87	8,4	44,6	227
08:04,0	-13,6	8,4	44,9	225
08:04,0	-	-	-	-
08:04,0	13,42	8,3	45,6	223
08:04,0	-	-	-	-
08:04,0	12,99	8,3	46,2	220
08:04,1	-	-	-	-
08:04,1	12,87	8,2	45,6	218
08:04,1	-13,3	8,1	45,6	216
08:04,1	-	-	-	-
08:04,1	12,76	8,1	46,3	214
08:04,1	-	-	-	-
08:04,1	12,84	8	45,1	212
08:04,1	-	-	-	-
08:04,1	13,12	8	45,3	210
08:04,1	-	-	-	-
08:04,1	12,92	8	45,8	207
08:04,1	-	-	-	-
08:04,1	12,39	7,9	46,5	205
08:04,1	-12,8	7,8	46,8	203
08:04,1	-	-	-	-
08:04,1	12,29	7,8	46,1	201
08:04,1	-	-	-	-
08:04,1	11,97	7,7	46,4	199
08:04,2	-	-	-	-
08:04,2	12,53	7,7	46,5	197
08:04,2	-	-	-	-
08:04,2	12,62	7,7	47,2	195
08:04,2	-	-	-	-
08:04,2	12,55	7,6	46,8	193
08:04,2	-	-	-	-
08:04,2	13,11	7,6	47,1	191
08:04,2	-	-	-	-
08:04,2	12,27	7,5	46,8	189
08:04,2	-12,3	7,5	46,5	186
08:04,2	-	-	-	-
08:04,2	12,67	7,5	46,5	184
08:04,2	-	-	-	-
08:04,2	12,57	7,4	46,4	182
08:04,2	-	-	-	-
08:04,2	12,18	7,4	45,8	180
08:04,2	-	-	-	-
08:04,2	12,25	7,3	46	178
08:04,3	-	-	-	-
08:04,3	12,57	7,3	46,3	176
08:04,3	-	-	-	-
08:04,3	12,32	7,3	46	174
08:04,3	-	-	-	-
08:04,3	12,76	7,3	46,2	172
08:04,3	-	-	-	-
08:04,3	12,48	7,2	46,4	170
08:04,3	-	-	-	-
08:04,3	11,55	7,2	46,5	168
08:04,3	-	-	-	-
08:04,3	11,55	7,1	46,4	166
08:04,3	-12,1	7,1	46,5	164
08:04,3	-	-	-	-
08:04,3	11,92	7,1	46,3	162
08:04,3	-	-	-	-
08:04,3	11,76	7	46,7	160
08:04,3	-	-	-	-
08:04,3	11,76	7	46,5	158

08:04,4	11,95	-	7	46,5	156
08:04,4	11,62	-	7	46,6	154
08:04,4	11,83	-	6,9	46,9	152
08:04,4	11,91	-	6,9	46,8	150
08:04,4	11,88	-	6,8	47,4	148
08:04,4	11,78	-	6,8	47,2	146
08:04,4	11,71	-	6,7	47	144
08:04,4	11,62	-	6,7	47,1	142
08:04,4	11,63	-	6,6	47,2	140
08:04,4	11,71	-	6,6	47,3	138
08:04,4	11,13	-	6,6	47,5	136
08:04,5	11,49	-	6,5	47,6	134
08:04,5	11,98	-	6,5	47,5	133
08:04,5	11,51	-	6,5	47,9	131
08:04,5	11,19	-	6,4	48	129
08:04,5	11,31	-	6,4	48	127
08:04,5	11,69	-	6,3	47,8	125
08:04,5	11,94	-	6,3	48,5	123
08:04,5	11,73	-	6,3	48,1	121
08:04,5	11,38	-	6,3	48,4	119
08:04,6	11,54	-	6,2	48,6	117
08:04,6	11,37	-	6,2	48,2	115
08:04,6	11,45	-	6,1	48,3	113
08:04,6	11,47	-	6,1	48,2	111
08:04,6	11,06	-	6	48,6	109
08:04,6	11,13	-	6	48,7	108
08:04,6	11,42	-	6	49	106
08:04,6	11,35	-	6	48,4	104
08:04,6	10,99	-	5,9	49	102
08:04,6	10,87	-	5,9	48,8	100
08:04,7	10,72	-	5,9	48,8	98
08:04,7	10,68	-	5,8	49	96
08:04,7	11,01	-	5,7	49	95
08:04,7	10,66	-	5,6	48,8	93
08:04,7	11,07	-	5,6	49,2	91
08:04,7	-10,7	-	5,5	49,5	89
08:04,7	10,56	-	5,5	49,4	87
08:04,7	10,66	-	5,4	49,3	86
08:04,7	10,79	-	5,4	49,3	84
08:04,7	10,47	-	5,4	49,3	82
08:04,8	10,34	-	5,3	49,4	80
08:04,8	10,18	-	5,3	49,9	79
08:04,8	10,47	-	5,2	49,5	77
08:04,8	10,46	-	5,2	49	75

08:04,8	10,21	-	5,2	49,1	73
08:04,8	10,08	-	5,1	49,5	72
08:04,8	10,03	-	5,1	49,4	70
08:04,8	-9,71	-	5,1	49,3	68
08:04,8	-9,8	-	5,1	49,5	67
08:04,8	-9,76	-	5,1	49,3	65
08:04,9	-9,67	-	5	49,5	63
08:04,9	-9,28	-	5,1	49,4	62
08:04,9	-9,77	-	5,1	49,4	60
08:04,9	-9,64	-	5	49,6	59
08:04,9	-9,08	-	4,9	49,6	57
08:04,9	-9,12	-	4,9	49,7	56
08:04,9	-9,58	-	5	49,7	54
08:04,9	-9,11	-	5	49,8	52
08:04,9	-8,95	-	4,9	49,2	51
08:04,9	-9,18	-	4,8	49,7	49
08:04,9	-8,58	-	4,9	49,4	48
08:05,0	-8,29	-	4,9	49,4	46
08:05,0	-8,67	-	4,9	49,4	45
08:05,0	-8,67	-	4,8	49,3	44
08:05,0	-8,42	-	4,9	50,4	42
08:05,0	-8,21	-	4,9	49,2	41
08:05,0	-7,94	-	4,9	48,9	39
08:05,0	-7,83	-	4,9	48,6	38
08:05,0	-8,11	-	4,9	49,1	37
08:05,0	-7,24	-	4,9	47,5	35
08:05,1	-7,1	-	4,8	48,8	34
08:05,1	-7,45	-	4,8	46	33
08:05,1	-7,24	-	4,9	45,9	32
08:05,1	-7,24	-	4,9	44,1	30
08:05,1	-7,09	-	4,8	43,4	29
08:05,1	-7,27	-	4,8	41,3	28
08:05,1	-7,07	-	4,9	42,2	27
08:05,1	-6,88	-	4,9	42,5	26
08:05,1	-6,98	-	4,8	42,1	24
08:05,1	-7,1	-	4,8	41,1	23
08:05,1	-7,03	-	4,9	39,6	22
08:05,2	-6,99	-	4,9	42	21
08:05,2	-6,88	-	4,9	39,3	20
08:05,2	-6,48	-	4,9	41	19
08:05,2	-5,8	-	5	39,7	18
08:05,2	-5,71	-	5,2	38,9	17
08:05,2	-5,07	-	5,2	39,4	16
08:05,2	-4,81	-	5,3	35,3	15
08:05,2	-3,65	-	5,5	34,9	14
08:05,2	-2,2	-	5,6	30,9	13
08:05,3	-2,15	-	5,7	27,9	13
08:05,3	-1,2	-	5,9	25,1	12
08:05,3	1,01	-	5,9	24,9	12
08:05,3	1,86	-	6	21,2	12

08:05,3	2,7	-	6,3	19,8	12
08:05,3	3,38	-	6,4	22,3	12
08:05,3	3,12	-	6,5	17	12
08:05,3	3,57	-	6,5	18,3	12
08:05,3	4,87	-	6,8	11,1	12
08:05,3	5,69	-	7	13,6	12
08:05,4	6,63	-	7,2	10,9	12
08:05,4	7,36	-	7,4	9	12
08:05,4	7,96	-	7,5	7,9	12
08:05,4	8,3	-	7,8	8,9	12
08:05,4	8,74	-	8	8,9	12
08:05,4	10,02	-	8,2	6,9	12
08:05,4	10,55	-	8,5	4,6	12
08:05,4	11,05	-	8,7	5	12
08:05,4	11,1	-	8,8	6,2	12
08:05,4	11,46	-	9	5,1	12
08:05,5	12,65	-	9,3	5	12
08:05,5	13,82	-	9,5	4,7	12
08:05,5	13,15	-	9,8	4,6	12
08:05,5	13,56	-	10,1	4,6	22
08:05,5	14,41	-	10,3	4,5	25
08:05,5	15,48	-	10,5	4,5	27
08:05,5	16,18	-	10,7	4,5	29
08:05,5	16,5	-	11	4,4	32
08:05,5	16,91	-	11,2	4,6	34
08:05,5	17,26	-	11,3	4,4	37
08:05,6	17,6	-	11,7	4,5	40
08:05,6	17,8	-	11,8	4,5	43
08:05,6	18,49	-	12,1	4,5	46
08:05,6	18,56	-	12,4	4,5	48
08:05,6	19,57	-	12,6	4,6	51
08:05,6	19,42	-	12,9	4,6	55
08:05,6	19,21	-	13	4,4	58
08:05,6	20,13	-	13,2	4,5	61
08:05,6	20,61	-	13,5	4,5	64
08:05,6	22,02	-	13,7	4,5	67
08:05,6	21,44	-	13,8	4,4	71
08:05,7	20,98	-	14,1	4,4	74
08:05,7	21,95	-	14,3	4,6	78
08:05,7	22,5	-	14,5	4,5	82
08:05,7	22,7	-	14,7	4,6	85
08:05,7	22,36	-	14,8	4,6	89
08:05,7	22,57	-	15	4,6	93
08:05,7	23,43	-	15,3	4,5	96
08:05,7	24,15	-	15,5	4,5	100
08:05,7	24,68	-	15,7	4,5	104
08:05,8	24,71	-	15,8	4,5	108
08:05,8	23,63	-	16,1	4,5	112
08:05,8	24,31	-	16,3	4,4	116
08:05,8	25,32	-	16,4	4,5	120

08:05,8	25,29	16,8	4,4	124
08:05,8	24,91	16,9	4,5	128
08:05,8	25,64	17,1	4,5	133
08:05,8	27,47	17,4	4,4	137
08:05,8	26,56	17,6	4,5	141
08:05,8	25,31	17,8	4,5	145
08:05,9	26,3	17,9	4,4	150
08:05,9	27,55	18,1	4,5	154
08:05,9	27,75	18,3	4,6	158
08:05,9	26,48	18,4	4,6	163
08:05,9	26,59	18,6	4,6	168
08:05,9	27,37	18,7	4,6	172
08:05,9	26,7	18,8	4,5	176
08:05,9	26,38	18,9	4,5	181
08:05,9	27,01	19,1	4,5	185
08:05,9	26,45	19,1	4,4	190
08:06,0	26,52	19,1	4,5	194
08:06,0	26,72	19,2	4,4	199
08:06,0	26,34	19,3	4,5	203
08:06,0	25,8	19,4	4,5	208
08:06,0	25,5	19,4	4,5	212
08:06,0	25,72	19,6	4,5	216
08:06,0	25,54	19,5	4,5	221
08:06,0	24,46	19,4	4,4	225
08:06,0	24,4	19,4	4,5	229
08:06,0	24,88	19,5	4,5	233
08:06,1	24,73	19,5	4,5	237
08:06,1	23,72	19,5	4,4	242
08:06,1	23,83	19,5	4,5	246
08:06,1	23,78	19,6	4,6	250
08:06,1	24,4	19,7	4,5	254
08:06,1	23,78	19,7	4,5	258
08:06,1	22,81	19,7	4,6	262
08:06,1	22,26	19,7	4,6	266
08:06,1	23,8	20	4,6	270
08:06,1	24,07	19,9	4,5	273
08:06,1	22,46	19,8	4,5	277
08:06,2	22,12	19,8	4,6	281
08:06,2	22,29	19,9	4,5	285
08:06,2	20,76	19,9	4,5	289
08:06,2	21,29	19,9	4,5	292
08:06,2	21,67	20,1	4,5	296
08:06,2	21,37	20	4,6	300
08:06,2	20,93	19,8	4,5	303
08:06,2	20,54	19,9	4,5	307
08:06,2	20,35	20,1	4,5	310
08:06,3	19,75	19,9	4,4	314
08:06,3	19,09	19,2	4,5	317
08:06,3	17,33	18,8	4,4	320
08:06,3	15,17	18,6	4,5	324

08:06,3	15,11	18,3	4,5	327
08:06,3	14,45	18	4,5	329
08:06,3	11,97	17,7	4,5	332
08:06,3	10,71	17,4	4,4	334
08:06,3	10,66	17,2	4,5	337
08:06,3	9,4	17	4,5	339
08:06,4	7,07	16,6	4,5	340
08:06,4	5,51	16,5	4,5	342
08:06,4	6,11	16,3	4,4	343
08:06,4	4,4	16,2	4,5	344
08:06,4	1,15	16	4,5	345
08:06,4	0	15,9	4,6	346
08:06,4	0	15,7	4,5	346
08:06,4	-2,36	15,5	4,5	346
08:06,4	-2,59	15,4	4,4	346
08:06,4	-2,86	15,2	4,4	346
08:06,5	-3,89	15	4,4	346
08:06,5	-4,86	14,9	4,5	346
08:06,5	-5,61	14,8	4,6	346
08:06,5	-6,29	14,5	4,5	346
08:06,5	-7,94	14,2	4,6	346
08:06,5	-9,05	14,1	4,5	346
08:06,5	-9,09	13,9	4,5	346
08:06,5	-9,55	13,8	4,5	346
08:06,5	-9,69	13,5	4,5	346
08:06,5	10,16	13,3	4,6	346
08:06,6	10,57	13,1	4,5	346
08:06,6	11,04	12,9	4,5	346
08:06,6	11,47	12,7	4,6	346
08:06,6	-12,2	12,5	4,5	346
08:06,6	-12,2	12,3	4,5	326
08:06,6	12,18	12	4,5	324
08:06,6	13,21	11,9	4,5	322
08:06,6	13,87	11,8	4,5	320
08:06,6	13,79	11,6	4,5	317
08:06,6	14,16	11,4	4,5	315
08:06,6	14,42	11,2	4,6	313
08:06,7	15,14	10,9	4,6	310
08:06,7	15,01	10,7	4,6	308
08:06,7	15,54	10,5	4,6	305
08:06,7	15,35	10,5	4,6	303
08:06,7	14,88	10,3	4,8	300
08:06,7	15,29	10,3	4,9	298
08:06,7	14,78	10,3	5,2	295
08:06,7	14,63	10,2	5,9	293
08:06,7	15,18	10,1	6,7	290
08:06,8	15,54	10	6,9	288
08:06,8	-	10	8,5	285

	14,69			
08:06,8	14,05	10	9,2	283
08:06,8	14,76	9,9	12,3	280
08:06,8	14,78	9,8	14,3	278
08:06,8	14,44	9,8	16,2	275
08:06,8	13,96	9,8	18,1	273
08:06,8	14,68	9,6	20,7	271
08:06,8	14,72	9,6	23,1	268
08:06,8	14,24	9,6	25,7	266
08:06,8	13,88	9,5	28,2	263
08:06,9	13,68	9,4	30	261
08:06,9	13,88	9,4	31,4	259
08:06,9	14,03	9,3	34,1	256
08:06,9	14,29	9,2	34,7	254
08:06,9	13,55	9,2	37	252
08:06,9	13,48	9,2	38,2	249
08:06,9	14,23	9,1	39,7	247
08:06,9	13,54	9,1	40,2	245
08:06,9	13,12	9	41,2	243
08:07,0	13,69	8,9	41,5	240
08:07,0	14,12	8,9	43,4	238
08:07,0	13,96	8,9	43,8	236
08:07,0	13,55	8,8	43,2	233
08:07,0	-13,5	8,7	42,1	231
08:07,0	13,75	8,7	43,6	229
08:07,0	-13,5	8,7	43,9	227
08:07,0	-13,6	8,7	44,5	224
08:07,0	13,66	8,6	44,8	222
08:07,0	13,55	8,5	45,4	220
08:07,1	13,39	8,4	45,9	218
08:07,1	12,96	8,4	45,8	215
08:07,1	13,27	8,4	45,2	213
08:07,1	-13	8,3	45,6	211
08:07,1	12,87	8,3	45,3	209
08:07,1	12,71	8,2	46	207
08:07,1	12,14	8,1	45,5	204
08:07,1	12,93	8,1	45,8	202
08:07,1	-13,5	8	45,5	200
08:07,1	13,16	8	45,7	198
08:07,1	12,42	8	46,2	196
08:07,2	11,98	7,9	46,6	194
08:07,2	12,77	7,9	46,6	192
08:07,2	13,12	7,8	46,2	190
08:07,2	12,22	7,8	46,3	187
08:07,2	12,23	7,8	46,3	185

08:07,2	12,86	7,7	46,1	183
08:07,2	12,29	7,7	46,3	181
08:07,2	12,52	7,6	46,2	179
08:07,2	12,72	7,6	46,5	177
08:07,3	12,19	7,5	46	175
08:07,3	11,75	7,5	45,9	173
08:07,3	-12,1	7,4	46,3	171
08:07,3	12,06	7,4	45,8	169
08:07,3	12,54	7,4	45,8	167
08:07,3	12,41	7,3	45,8	165
08:07,3	11,46	7,4	45,6	163
08:07,3	11,63	7,3	45,8	161
08:07,3	12,99	7,3	45,4	159
08:07,3	12,67	7,3	45,8	157
08:07,3	12,01	7,1	46,1	155
08:07,4	12,03	7,1	46,2	153
08:07,4	12,44	7,1	46,4	151
08:07,4	12,55	7,1	46,9	149
08:07,4	-12,2	7	46,6	146
08:07,4	11,94	7	46,7	144
08:07,4	11,76	6,9	45,9	142
08:07,4	11,29	6,9	46,1	140
08:07,4	11,81	6,9	47,4	138
08:07,4	11,94	6,9	46,9	137
08:07,5	11,89	6,8	47,8	135
08:07,5	11,92	6,7	46,9	133
08:07,5	12,21	6,7	47	131
08:07,5	12,05	6,7	47,6	129
08:07,5	11,66	6,7	47,5	127
08:07,5	11,19	6,6	47,7	125
08:07,5	11,24	6,6	48	123
08:07,5	11,87	6,5	47,6	121
08:07,5	11,85	6,5	47,8	119
08:07,5	11,05	6,5	48,9	117
08:07,6	11,42	6,4	48,2	115
08:07,6	11,98	6,4	48,4	113
08:07,6	11,84	6,3	48,8	111
08:07,6	11,19	6,3	48,7	109
08:07,6	10,79	6,2	48,4	107
08:07,6	11,08	6,2	48,5	105
08:07,6	11,08	6,2	48,5	104
08:07,6	-11,1	6,1	49,2	102
08:07,6	10,94	6,1	48,9	100
08:07,6	-10,9	6,1	49,6	98
08:07,7	11,07	6	49,5	96

08:07,7	-11,2	6	49,1	94
08:07,7	11,33	6	49	93
08:07,7	11,21	5,9	49,1	91
08:07,7	11,08	5,9	49	89
08:07,7	-10,9	5,8	48,5	87
08:07,7	10,82	5,8	48,8	85
08:07,7	10,31	5,6	49,3	83
08:07,7	10,56	5,6	49,1	82
08:07,7	11,02	5,6	49,1	80
08:07,8	10,79	5,5	49,2	78
08:07,8	10,56	5,5	48,9	76
08:07,8	10,98	5,4	48,7	74
08:07,8	10,94	5,4	49,2	73
08:07,8	-10,5	5,3	49	71
08:07,8	-9,92	5,3	49,3	69
08:07,8	10,16	5,3	49,7	67
08:07,8	10,37	5,2	49,3	66
08:07,8	10,27	5,2	49,2	64
08:07,8	-9,92	5,2	48,9	62
08:07,8	10,02	5,2	49,2	61
08:07,9	10,06	5,2	49,4	59
08:07,9	-9,54	5,2	49,7	57
08:07,9	-9,67	5,1	48,8	56
08:07,9	-9,83	5,1	49,1	54
08:07,9	-9,73	5,1	49,2	52
08:07,9	-9,76	5,1	49,3	51
08:07,9	-9,45	5	49,9	49
08:07,9	-8,96	5	49,5	48
08:07,9	-9,03	5	49,1	46
08:08,0	-9,2	5	49,4	44
08:08,0	-9,01	4,9	50,1	43
08:08,0	-8,72	4,9	49,8	41
08:08,0	-8,36	5	49,9	40
08:08,0	-8,42	5	48,9	39
08:08,0	-8,52	4,9	49,6	37
08:08,0	-8,73	4,9	49,5	36
08:08,0	-8,43	5	48,9	34
08:08,0	-8,39	4,9	48,7	33
08:08,0	-8,24	4,9	48,4	31
08:08,1	-8,39	4,9	47,3	30
08:08,1	-8,38	4,8	47,2	29
08:08,1	-7,89	4,9	47,5	27
08:08,1	-7,53	4,9	47,9	26
08:08,1	-8,05	4,8	47,1	25
08:08,1	-8,36	4,8	46,8	23
08:08,1	-7,97	4,8	46,7	22
08:08,1	-7,69	4,8	46,2	21
08:08,1	-7,78	4,8	46,4	19

08:08,1	-7,77	4,8	47,1	18
08:08,2	-8,02	4,8	46,9	17
08:08,2	-7,72	4,9	45,6	15
08:08,2	-7,48	4,8	46,1	14
08:08,2	-7,53	4,8	43,7	13
08:08,2	-7,44	4,9	43,7	12
08:08,2	-7,06	4,9	42,3	10
08:08,2	-7,27	4,9	43,5	9
08:08,2	-6,87	5	43,3	8
08:08,2	-6,11	5,1	40	7
08:08,2	-5,5	5,1	39,7	6
08:08,3	-6,09	5,2	37,4	5
08:08,3	-5,23	5,3	38	4
08:08,3	-4	5,4	36,1	3
08:08,3	-3,69	5,6	35,5	2
08:08,3	-2,54	5,7	30,8	1
08:08,3	-0,91	5,8	28	1
08:08,3	-0,85	5,9	25,8	1
08:08,3	0	6	24,7	1
08:08,3	2,74	6,1	20,5	1
08:08,3	2,93	6,3	16,3	1
08:08,3	2,57	6,4	20,3	1
08:08,4	3,28	6,6	18,4	1
08:08,4	4,53	6,8	13,7	1
08:08,4	5,22	7	16,5	1
08:08,4	5,83	7,1	13,1	1
08:08,4	6,24	7,3	9,3	1
08:08,4	7,12	7,5	8,2	1
08:08,4	7,78	7,7	8	1
08:08,4	8,58	7,9	7,7	1
08:08,4	9,14	8,1	6,2	1
08:08,5	9,85	8,4	5	1
08:08,5	10,92	8,6	4,7	1
08:08,5	10,66	8,7	4,5	1
08:08,5	11,36	9	4,9	1
08:08,5	13,03	9,1	4,8	1
08:08,5	13,66	9,4	4,8	1
08:08,5	13,09	9,8	4,9	1
08:08,5	13,23	9,9	4,5	1
08:08,5	14,28	10,2	4,6	23
08:08,5	15,78	10,4	4,6	25
08:08,6	16,48	10,7	4,5	28
08:08,6	16,09	10,9	4,4	30
08:08,6	16,98	11,1	4,5	33
08:08,6	17,89	11,3	4,5	36
08:08,6	17,67	11,6	4,4	38
08:08,6	18,53	11,8	4,4	41
08:08,6	18,17	12	4,5	44
08:08,6	18,26	12,3	4,5	47
08:08,6	18,95	12,4	4,5	50

Tabla 4: Datos correspondientes a uno de los tres barridos de presión efectuados sobre la condición clínica nº 31 en la que el barrido general con 5 cmH₂O de presión desde el respirador Bipap (Respironics) modifica el capnograma y consecutivos decrementos de presión restauran el perfil final de esta curva de CO₂espirado siendo la presión de 4,8 cmH₂O la primera capaz de inducir cambios en el valor de EtCO₂ siendo este el valor seleccionado.

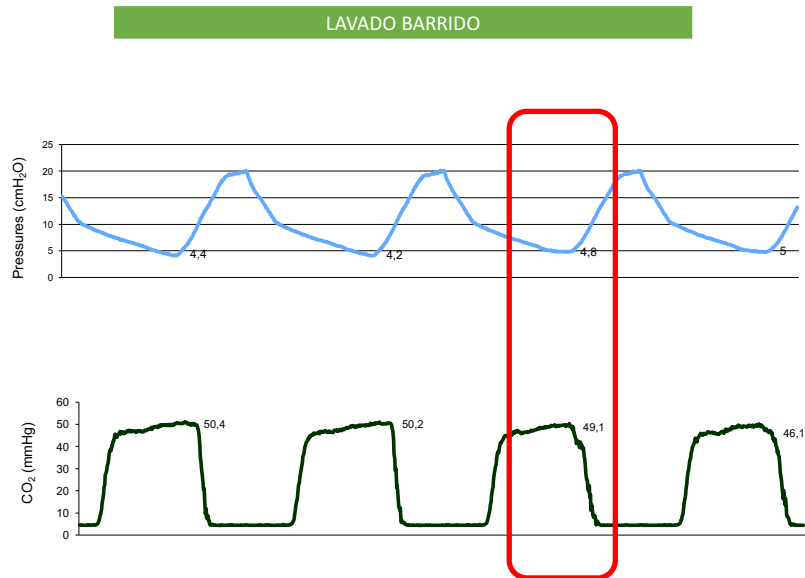


Figura 28: Procedimiento de lavado barrido. Incrementos secuenciales de presión logran suavizar la curva de capnografía diluyendo el EtCO₂.

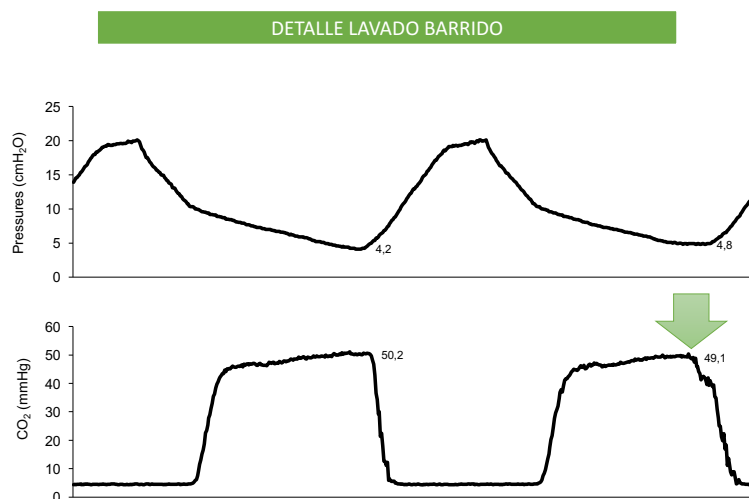


Figura 29: Detalle de lavado del EtCO₂

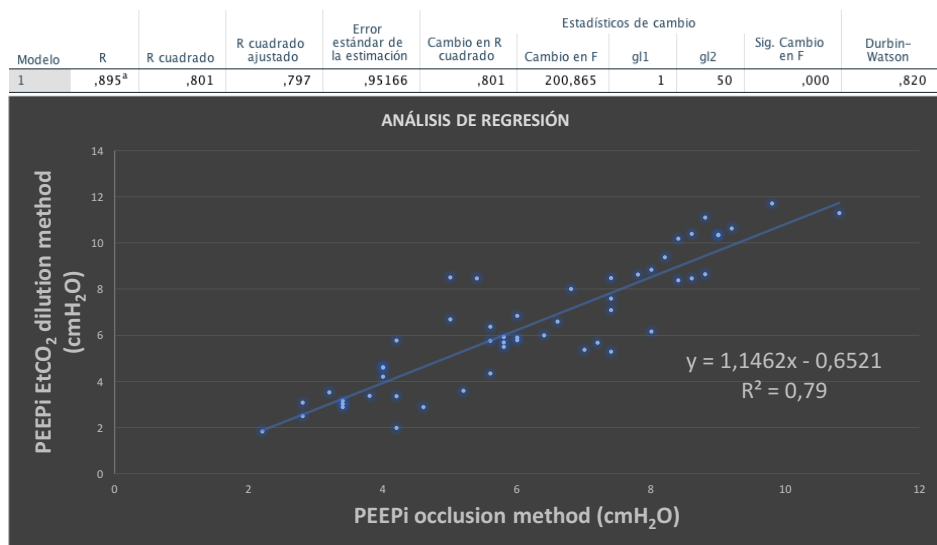


Figura 30: La correlación de perfil lineal obedeciendo a la ecuación $y = 1,1462x - 0,6521$ presenta un valor $R^2 = 0,79969$ que explica la ponderosa relación entre las dos variables con una tendencia creciente. El análisis de significación estadística resulta en $p < 0,0001$.

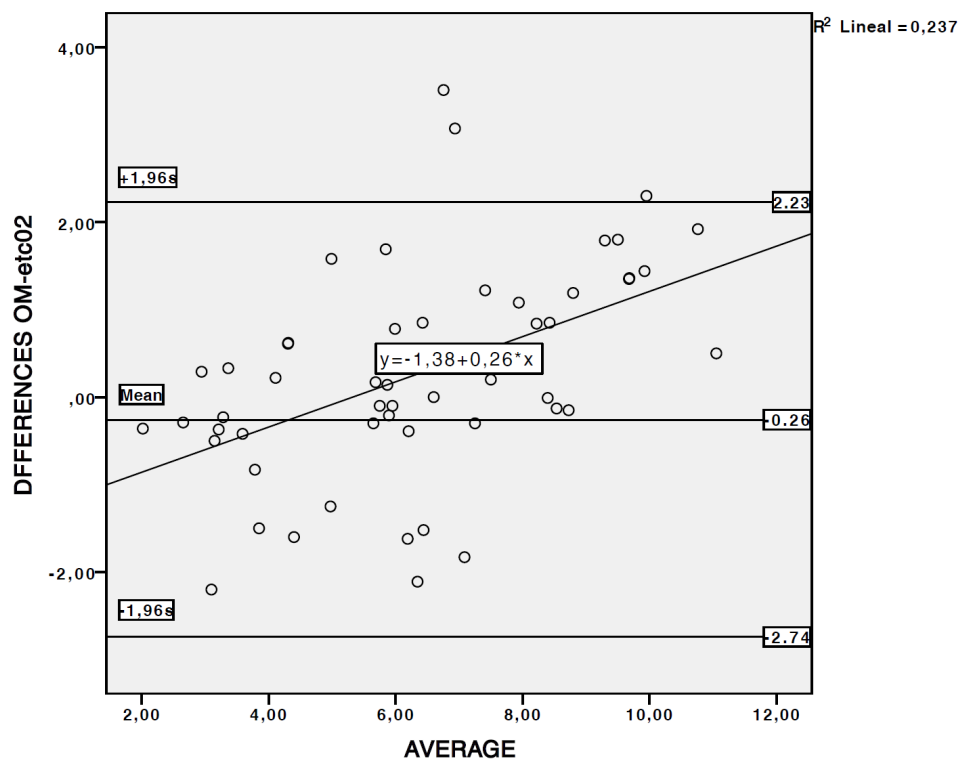


Figure 4. Bland Altman analysis

Figura 31: Gráfico de Bland Altman derivado del análisis de datos de variables diferencia de métodos de medición (oclusión - barrido) frente a diferencia de medias de ambos procedimientos.

PEEP-I Barrido cmH ₂ O (1)	PEEP-I Oclusión cmH ₂ O (2)	Diferencia 1-2	Diferencia de las medias 1 y 2
5,40	8,47	-3,07	6,94
5,00	8,51	-3,51	6,76
6,00	6,85	-,85	6,43
4,00	4,61	-,61	4,31
3,20	3,53	-,33	3,37
5,60	6,38	-,78	5,99
8,40	10,19	-1,79	9,30
9,00	10,36	-1,36	9,68
7,80	8,64	-,84	8,22
6,80	8,02	-1,22	7,41
6,00	5,90	,10	5,95
2,80	2,51	,29	2,66
4,20	3,37	,83	3,79
5,60	5,77	-,17	5,69
9,20	10,64	-1,44	9,92
8,00	8,85	-,85	8,43
7,40	7,60	-,20	7,50
3,40	3,17	,23	3,29
5,80	5,94	-,14	5,87
8,80	11,10	-2,30	9,95
4,00	4,62	-,62	4,31
7,40	8,48	-1,08	7,94
6,00	5,79	,21	5,90
3,40	3,03	,37	3,22
2,20	1,84	,36	2,02
3,80	3,38	,42	3,59
9,80	11,72	-1,92	10,76
8,60	10,40	-1,80	9,50
7,40	7,10	,30	7,25
5,60	4,35	1,25	4,98
4,80	3,10	1,50	3,85
7,20	5,68	1,52	6,44
8,60	8,47	,13	8,54
8,80	8,65	,15	8,73
10,80	11,30	-,50	11,05
5,80	5,50	,30	5,65
6,60	6,60	,00	6,60
3,40	2,90	,50	3,15
4,20	5,78	-1,58	4,99
6,40	6,01	,39	6,21
2,80	3,09	-,29	2,95
5,80	5,70	,10	5,75
8,20	9,39	-1,19	8,80
4,00	4,22	-,22	4,11
5,00	6,69	-1,69	5,85

5,20	3,60	1,60	4,40
8,00	6,17	1,83	7,09
9,00	10,35	-1,35	9,68
8,40	8,39	,01	8,40
7,00	5,38	1,62	6,19
4,20	2,00	2,20	3,10
7,40	5,29	2,11	6,35

Tabla 5: Tabla para el análisis de Blandt y Altman

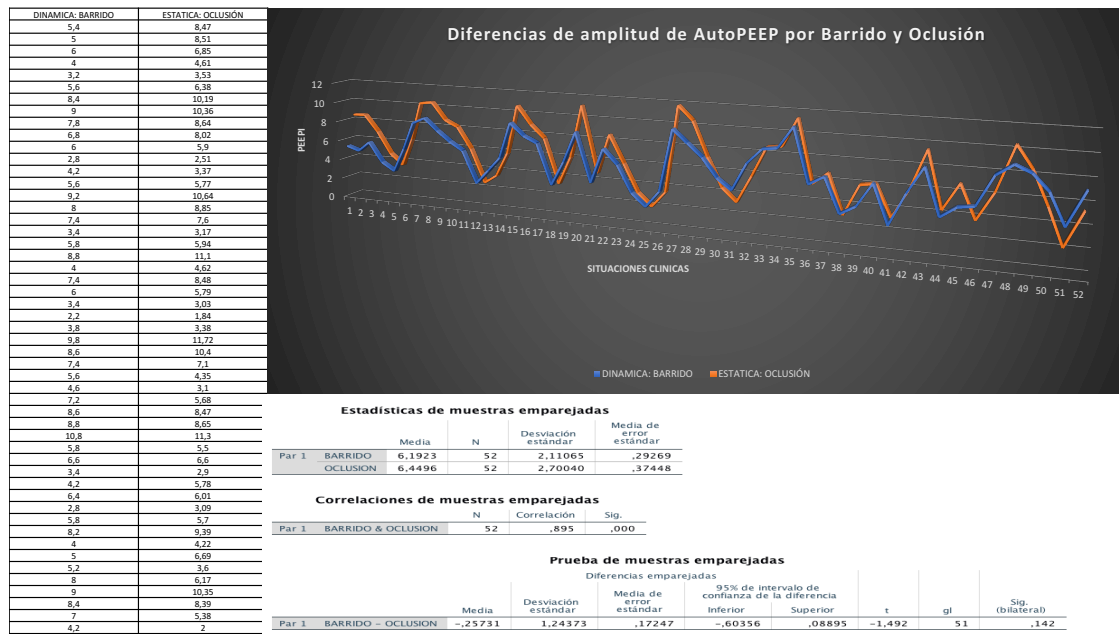


Figura 32: Diferencias en la amplitud entre la PEEP-I medida por medio del procedimiento de Barrido y de oclusión

CASO	TI%	FR 20	EPAP	IPAP	MODELO	BARRIDO	OCLUSION
1	TI 50%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	4	5,4	8,47
2	TI 50%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	4	5	8,51
3	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	4	6	6,85
4	TI 35%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	3	4	4,61
5	TI 33%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	2	3,2	3,53
6	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	4	5,6	6,38
7	TI 63%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	4	8,4	10,19
8	TI 71%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	4	9	10,36
9	TI 70%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	4	7,8	8,64
10	TI 63%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	4	6,8	8,02
11	TI 50%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	3	6	5,9
12	TI 33%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	1	2,8	2,51
13	TI 37%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	2	4,2	3,37
14	TI 50%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	3	5,6	5,77
15	TI 80%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	4	9,2	10,64
16	TI 70%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	4	8	8,85
17	TI 63%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	4	7,4	7,6
18	TI 34%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	3	3,4	3,17
19	TI 52%	FR 20	EPAP 2	IPAP 20	3	5,8	5,94
20	TI 70%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	4	8,8	11,1
21	TI 33%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	3	4	4,62
22	TI 63%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	4	7,4	8,48
23	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	3	6	5,79
24	TI 33%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22	3	3,4	3,03
25	TI 30%	FR 20	EPAP 2	IPAP 22	2	2,2	1,84
26	TI 38%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22	3	3,8	3,38
27	TI 80%	FR 30	EPAP 2	IPAP 22	4	9,8	11,72
28	TI 70%	FR 30	EPAP 2	IPAP 22	4	8,6	10,4
29	TI 67%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	4	7,4	7,1
30	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 20	3	5,6	4,35
31	TI 37%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25	2	4,6	3,1
32	TI 45%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25	3	7,2	5,68
33	TI 45%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25	4	8,6	8,47
34	TI 50%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25	4	8,8	8,65
35	TI 60%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25	4	10,8	11,3
36	TI 30%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25	3	5,8	5,5
37	TI 40%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25	4	6,6	6,6
38	TI 37%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25	2	3,4	2,9
39	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25	3	4,2	5,78
40	TI 60%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25	3	6,4	6,01
41	TI 32%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22	2	2,8	3,09
42	TI 52%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22	3	5,8	5,7
43	TI 72%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22	4	8,2	9,39
44	TI 42%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22	2	4	4,22
45	TI 60%	FR 25	EPAP 2	IPAP 22	3	5	6,69
46	TI 30%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25	2	5,2	3,6
47	TI 50%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25	3	8	6,17
48	TI 70%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25	4	9	10,35
49	TI 60%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25	4	8,4	8,39
50	TI 40%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25	3	7	5,38
51	TI 30%	FR 25	EPAP 2	IPAP 25	2	4,2	2
52	TI 50%	FR 30	EPAP 2	IPAP 25	3	7,4	5,29

Tabla 6: Ponderación de las condiciones experimentales

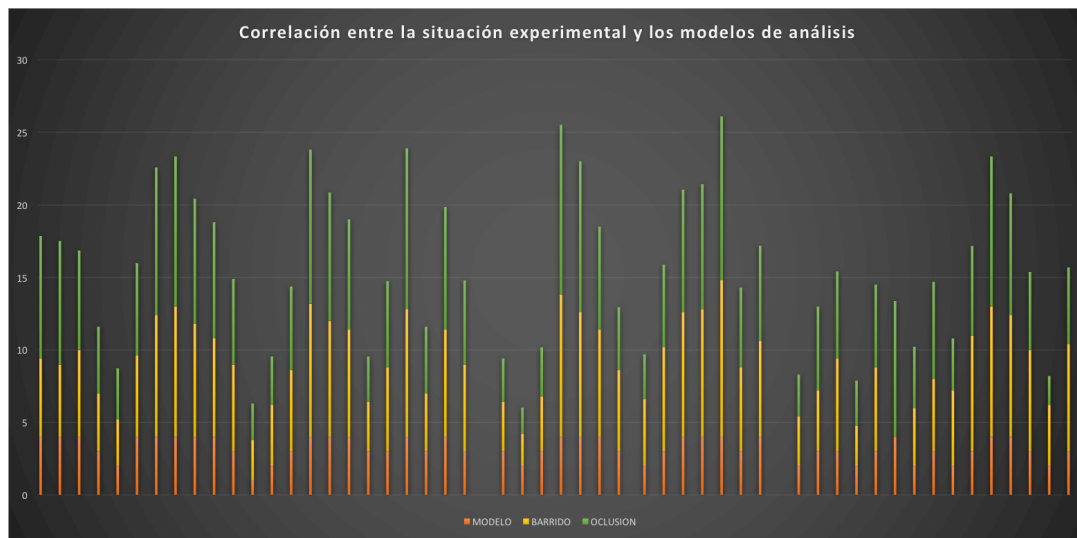


Figura 33: Correlación de perfil ondulatoria entre el modelo experimental y las técnicas de medición.

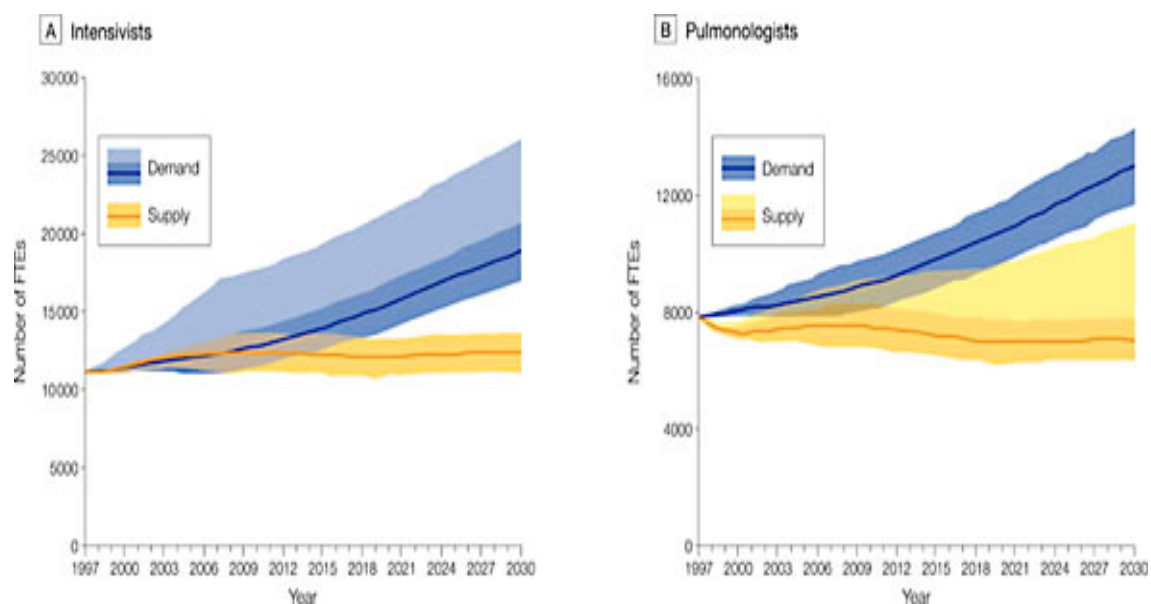


Figura 34: Angus et al. Previsión para 2030 de la carencia de especialistas capacitados para atender la alta demanda prevista de pacientes con un soporte ventilatorio mecánico.

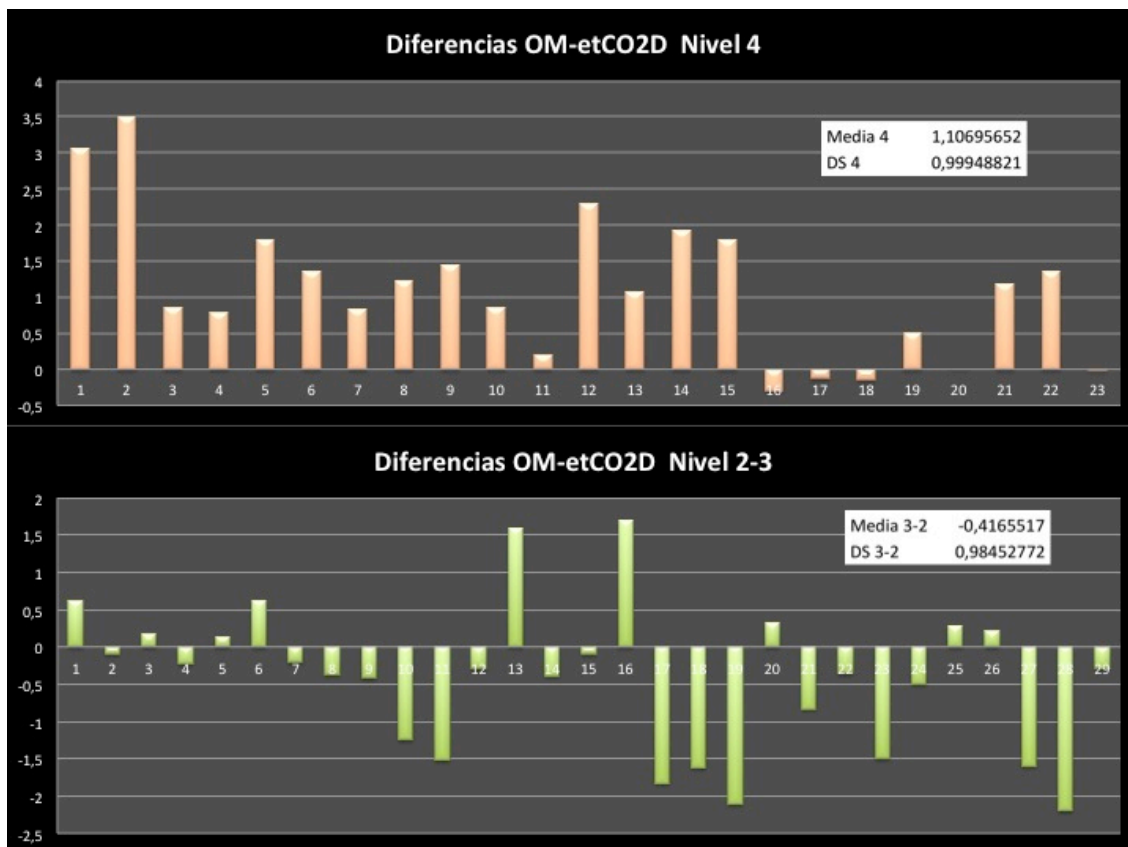


Figura 35: Representación de las diferencias obtenidas mediante el método de oclusión OM y el barrido etCO₂D según la severidad del atrapamiento aéreo y por tanto nivel de PEEP-I inducido (nivel 4 para las condiciones experimentales con máximos atrapamientos aéreos arriba y nivel 2-3 para las condiciones experimentales con mínimos atrapamientos aéreos abajo). A mayores niveles de PEEP-I la diferencia entre los métodos se hace más evidente con una tendencia casi universal a que el procedimiento de barrido infra estime la PEEP-I por el método de oclusión. Cuando la PEEP-I es baja los métodos de análisis (barrido u oclusión) son variables y de mucha menor magnitud.

Diferencias entre A-B	Nivel de atrapamiento	signo de la diferencia	
3,07	4	1	
3,51	4	1	
0,85	4	1	
0,78	4	1	
1,79	4	1	
1,36	4	1	
0,84	4	1	
1,22	4	1	
1,44	4	1	
0,85	4	1	
0,2	4	1	
2,3	4	1	
1,08	4	1	
1,92	4	1	
1,8	4	1	
-0,3	4	2	
-0,13	4	2	
-0,15	4	2	
0,5	4	1	
0	4	1	
1,19	4	1	
1,35	4	1	
-0,01	4	2	
0,61	3	1	
-0,1	3	2	
0,17	3	1	
-0,23	3	2	
0,14	3	1	
0,62	3	1	
-0,21	3	2	
-0,37	3	2	
-0,42	3	2	
-1,25	3	2	
-1,52	3	2	
-0,3	3	2	
1,58	3	1	
-0,39	3	2	
-0,1	3	2	
1,69	3	1	
-1,83	3	2	
-1,62	3	2	
-2,11	3	2	
0,33	3	1	
-0,83	3	2	
-0,36	3	2	

-1,5	3	2
-0,5	3	2
0,29	3	1
0,22	3	1
-1,6	3	2
-2,2	3	2
-0,29	3	2

Tabla 7: Sea A la PEEP-I medida mediante el procedimiento de oclusión y B la PEEP-I medida mediante el procedimiento de barrido. La primera columna es la diferencia entre ambas medidas según el nivel de atrapamiento inducido (4: máximo y 3 medio-bajo) registrado en la segunda columna. El signo de la diferencia se codifica con un 1 cuando es positiva y con un 2 cuando es negativa. A partir de esta tabla se construye la tabla de contingencia para hallar el test exacto de Fisher.

Tablas cruzadas

Resumen de procesamiento de casos						
	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
SIGNO * NIVELAUPOPEEP	52	94,5%	3	5,5%	55	100,0%

SIGNO*NIVELAUPOPEEP tabulación cruzada

Recuento		NIVELAUPOPEEP		Total
		3,00	4,00	
SIGNO	1,00	9	19	28
	2,00	20	4	24
Total		29	23	52

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	13,729 ^a	1	,000	,000	,000
Corrección de continuidad ^b	11,732	1	,001		
Razón de verosimilitud	14,602	1	,000		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	13,465	1	,000		
N de casos válidos	52				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,62.

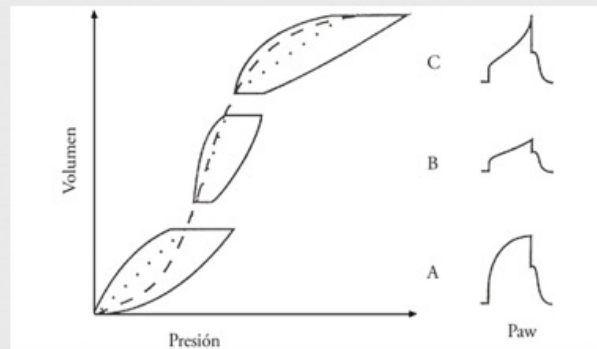
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Figura 36: tabla de contingencia basada en la tabla 7 y test exacto de Fisher. Los signos positivos tienen predilección por los atrapamientos elevados.

$$R = \frac{8nl}{\pi r^4}$$

R = resistencia
n = viscosidad
l = longitud
r = radio

Por motivo de la cuarta potencia en el denominador, la resistencia DISMINUYE rápidamente a medida que AUMENTA el diámetro.



La presión elástica requerida para mover el volumen corriente tiene que ser mayor que a volúmenes más bajos, tanto por la rigidez que acompaña a la hiperinsuflación como por la AutoPEEP

Figura 37: Resistencias y complianza como base de la heterogeneidad.

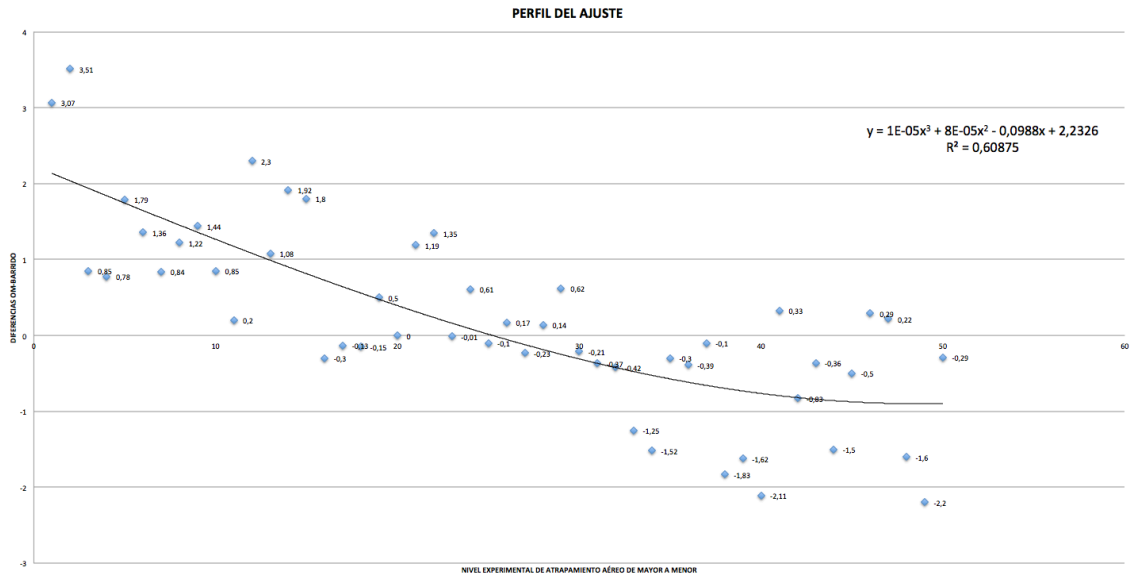


Figura 38: Perfil del ajuste de la curva. En abscisas nivel de atrapamiento aéreo experimental de mayor a menor y en ordenadas diferencias entre la PEEP-I medida por oclusión y por el procedimiento de Barrido (lavado de capnograma)

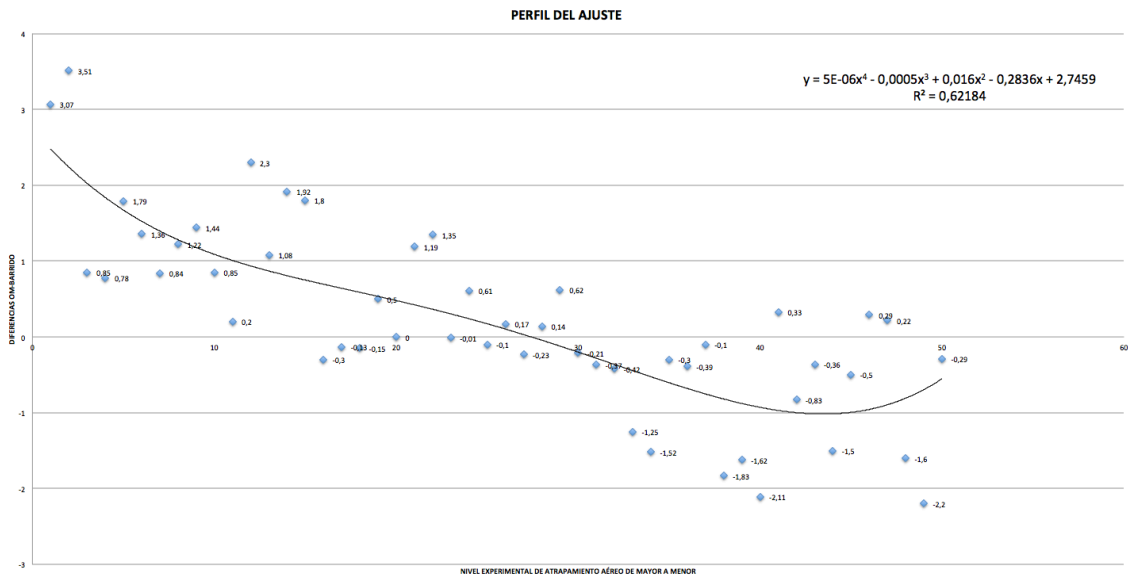


Figura 39: Función polinómica extendida a la cuarta potencia para evaluar el comportamiento en los niveles extremos de atrapamiento aéreo experimental.

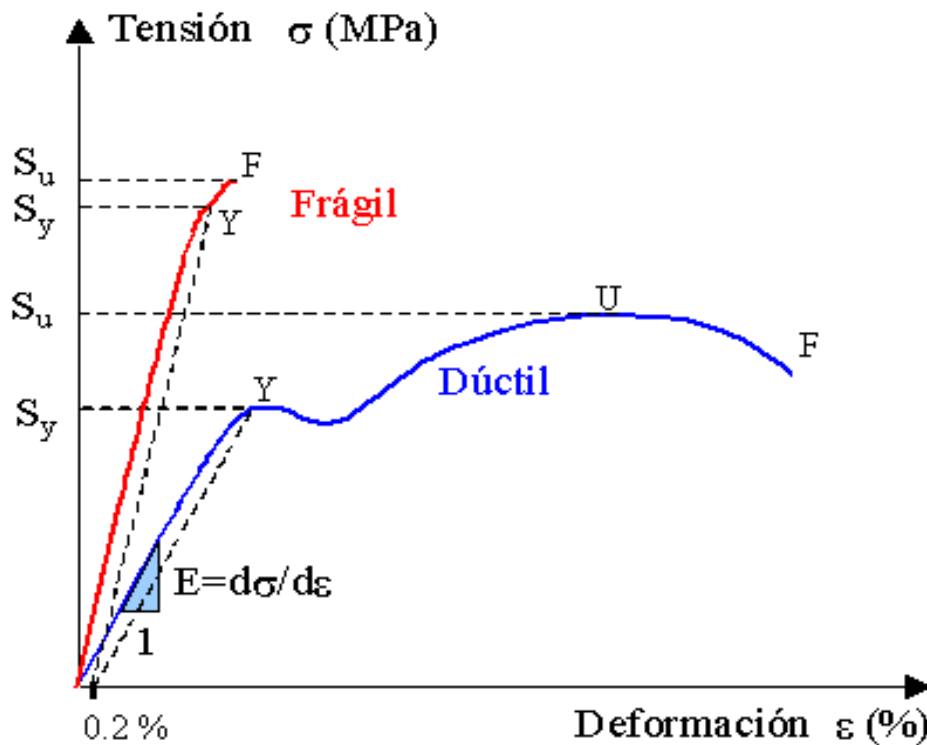


Figura 40: Módulo de Young. Pendiente de la curva que representa la capacidad de deformación en relación al incremento de tensión de un material. La gráfica representa la tensión σ (Fuerza aplicada) frente a la deformación longitudinal unitaria de la probeta ϵ (alargamiento).

En la figura se muestran ejemplos de dos curvas correspondientes al ensayo de tracción de un material frágil y uno dúctil.

La curva obtenida tiene los siguientes puntos característicos:

- Y: Límite de fluencia (punto que marca el fin de la zona de comportamiento elástico, en el que la deformación permanente alcanza el 0.2 %)
- U: Límite de resistencia última (máxima tensión que resiste el material antes de romper)
- F: Límite de rotura (punto en el que rompe el material)

Las tensiones correspondientes a los puntos de fluencia y rotura, respectivamente, se denominan límite de fluencia (S_y) y límite de rotura (S_u).

En los materiales frágiles los puntos U y F coinciden en la práctica en un mismo punto.

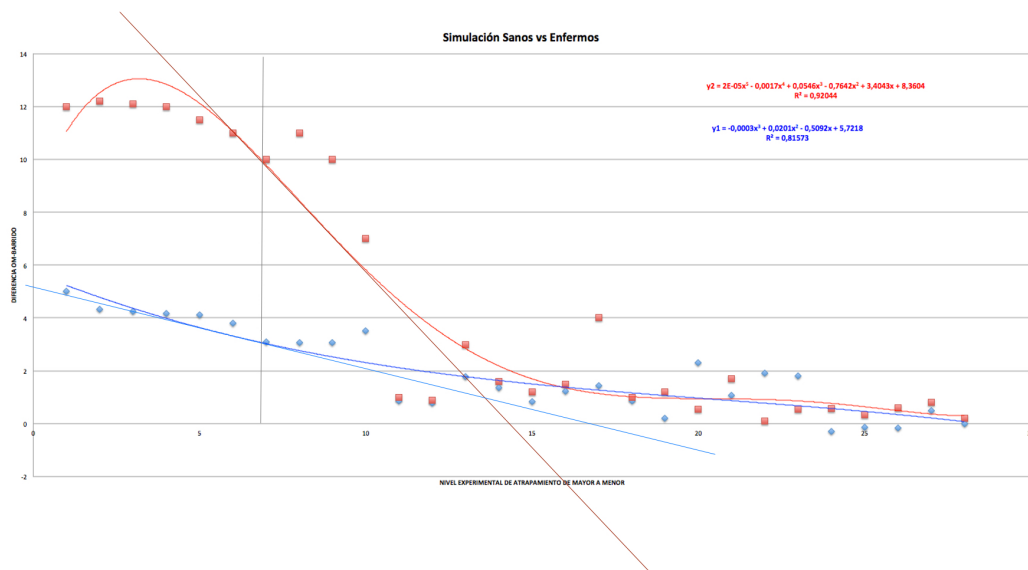


Figura 41: simulación teórica de una hipotética curva en un animal enfermo. Se aprecia el área entre las dos curvas diferente de zero y se marca el ángulo a estudio originado por las tangentes a cada curva entre 0-90º, condiciones 1 y 2 del texto

ANEXOS

ANEXO 1

Nº PROY.

.....

DOCUMENTO Nº 1. SOLICITUD

DATOS PERSONALES DEL SOLICITANTE:

Nombre y Apellidos: [Alba Naya Prieto](#)

DNI:

Dirección Postal:

Código Postal:

E-Mail:

Teléfono:

Fax:

DATOS PROFESIONALES DEL SOLICITANTE:

Titulación:

☐

Residencia: SI ☒ NO

En caso afirmativo: (Especialidad / Hospital / Fecha finalización): [Neumología/ Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz/2017](#)

Situación profesional actual (cargo, centro, fecha de inicio): [Neumólogo con contrato de guardias/ Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz/2017](#)

DATOS DEL PROYECTO:

Título: [Monitorización no invasiva Breath by Breath de la distribución de la ventilación en pacientes sometidos a ventilación mecánica controlada: proyecto traslacional del animal al humano.](#)

Investigador principal: [Germán Peces-Barba Romero](#)

Agencia(s) financiadora(s) del proyecto (código, fecha concesión, duración y dotación):

[la ayuda para “Becario SEPAR” debe destinarse íntegramente al sueldo del propio Becario]

[-CIBERES CB06/06/0009-2015](#)

[-Contrato GSK PEEP-I de 18 nov 2018: 10.000 euros](#)

DATOS DEL CENTRO RECEPTOR

Centro (hospital, departamento, servicio o grupo de investigación, oficialmente reconocido): [Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz-Quirón Salud, Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios, servicio de Neumología.](#)

Población: [Madrid, España](#)

Responsable del Centro

Nombre y Apellidos: [Jesús María Rodríguez Alejáandre](#)

Cargo: [Gerente Adjunto Fundación Jiménez Díaz](#)

Teléfono:

Fax:

E-mail: JMRodriguez@fjd.es

Tutor del Becario (debe ser investigador principal o coinvestigador del proyecto):

Nombre y Apellidos: [Sarah Heili frades \(coinvestigador principal\)](#)

Servicio, Departamento o Sección: UCIR Servicio de Neumología

Cargo: Jefe Asociado

Teléfono: [609324922](tel:609324922)

Fax:

E-mail: sheili@fjd.es

Los firmantes declaran que todos los datos consignados en la presente solicitud son ciertos y que aceptan las bases de la convocatoria.

Firmas:

EL SOLICITANTE

Nombre y apellidos: Alba Naya Prieto

Fecha: 26 de Noviembre de 2018

EL TUTOR

Nombre y apellidos: Sarah Heili Frades

Fecha: 26 Noviembre 2018

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Sarah Heili Frades', with a large, sweeping flourish extending from the end of the name.

2. MEMORIA CIENTIFICA DEL PROYECTO

RESÚMEN

La presencia de heterogeneidad en la distribución de la ventilación pulmonar supone un reto a la hora de aplicar ventilación mecánica en pacientes críticos. En la actualidad contamos con medios capaces de medir esta heterogeneidad en los laboratorios de función pulmonar o mediante estudios de Resonancia Nuclear con gases magnéticos, pero no son aplicables en los pacientes críticos por su complejidad o coste. Planteamos un estudio en dos fases: una primera parte experimental animal, en la que pretendemos establecer como referencia de la heterogeneidad de la distribución de la ventilación, la magnitud de la diferencia entre la PEEP-I dinámica (detectada mediante el procedimiento de dilución de capnograma, patentado por nuestro grupo) y la estática (obtenida mediante la técnica de oclusión). En una segunda parte se trasladará al paciente sano y con obstrucción al flujo aéreo, intubado y ventilado mecánicamente, este análisis, con el objetivo de validar el método, y confirmar que ventilar a los pacientes con obstrucción con niveles de PEEP externa próximos a la PEEP-I dinámica resulta ser una maniobra protectora

INTRODUCCIÓN

La generalización del uso de la ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos ha condicionado un progresivo aumento de la complejidad de los pacientes ventilados y de la gravedad de las patologías respiratorias tratables. Ello ha dado inevitablemente paso a la aparición de complicaciones derivadas de la propia

ventilación mecánica. Los métodos de monitorización disponibles en la actualidad son en general insensibles para detectar la sobre-distensión o una heterogénea distribución de la ventilación más allá de la derivada de los efectos puramente gravitacionales[1]. Existen métodos que exigen complejos procedimientos llevados a cabo en los laboratorios de función pulmonar o radiológicos mediante tac ultrafino y resonancia con gases magnéticos[2,3] impracticables por su complejidad o coste para llevar a cabo en el sujeto intubado y ventilado mecánicamente. Ello hace que por un lado no se pueda detectar esta heterogeneidad de forma adecuada, haciendo difícil la implementación de las estrategias de protección pulmonar recomendadas[2] en la actualidad y por otro, dificulta la transición a la ventilación espontánea, ya que la presencia de PEEP-I es una de las causas más frecuentes de asincronía paciente ventilador [4] .

De las diferentes opciones de monitorización de esta heterogeneidad a pie de cama disponibles en la actualidad, la capnografía posiblemente sea una de las más infrautilizadas[5,6]. El análisis detallado del SBT-CO₂ proporciona información acerca de la distribución de la ventilación y de la perfusión pulmonar. Nuestro grupo ha comprobado cómo los cambios en los distintos componentes del espacio muerto y los cambios en las fases II y III del SBT-CO₂ permiten monitorizar la respuesta al reclutamiento pulmonar y el ajuste de la presión positiva final espiratoria (PEEP) [7,8,9]. La interpretación de los cambios observados en el SBT-CO₂ en diferentes situaciones pulmonares, principalmente en situaciones de atrapamiento aéreo no está aún aclarada, existiendo aún dudas respecto de la génesis exacta de las distintas fases del capnograma en los pulmones normales. El CO₂ que registra el capnograma depende de la perfusión y de la ventilación pulmonar. Recientemente demostramos

que mediante la normalización de las fases II y III poniéndolas en relación con la concentración media del CO₂ espirado, y analizando las oscilaciones cardiogénicas se puede minimizar el efecto de la perfusión pulmonar sobre éstas fases [10, 11, 12]. Pero la información acerca de la distribución de la ventilación estrictamente no es posible aislarla de la perfusión y metabolismo global de manera exacta mediante la pendiente de la fase III del capnograma. Sin embargo en condiciones de atrapamiento aéreo la aparición de heterogeneidad en la distribución de la ventilación complica de manera muy importante la ventilación pues bajo estas condiciones es difícil evitar la sobredistensión de las unidades que albergan menor PEEP-I en este mapa heterogéneo de alveolos atrapados con resistencias distribuidas de manera no uniforme y con grandes diferencias de mecánica pulmonar entre las situaciones estáticas y dinámicas del pulmón.. La diferencia entre la PEEP-I estática y dinámica es una buena medida de la heterogeneidad de la distribución de la ventilación. Nuestro grupo ha desarrollado un método para poder monitorizar en tiempo real esta PEEP-I dinámica. Gracias a esto creemos se podría monitorizar la heterogeneidad de la ventilación evitando un baro o volotraumatismo de las unidades más distendidas que puede influenciar negativamente la evolución del enfermo. Para evitar este daño inducido por la ventilación mecánica es aconsejable ventilar con niveles de PEEP externa más cercanos a la PEEP-I dinámica (la menor) que a la estática (promedio) [13], efecto que demostraremos en este estudio. De esta manera se podría evitar el fenómeno de sobredistensión y facilitar el vaciado de las unidades más atrapadas mediante un proceso de relajación viscoelástica del tejido o de pendelluft [14].

El dispositivo que hemos diseñado para este fin [15] fue objeto de Patente nacional concedida en 2009 [16] y está actualmente, el manuscrito que lo describe, bajo

proceso de publicación en el Journal of respiratory and critical Care con referencia JCRC_2018_991. Se ha desarrollado un prototipo capaz de monitorizar en línea la PEEP-I dinámica en base a este diseño y por ende la distribución de la ventilación. La PEEP-I dinámica representa la menor de un sistema heterogéneo de unidades y la estática el promedio de todas ellas [17] disponiendo de ambas y por tanto de su diferencia se deriva el disponer de una herramienta nueva en la monitorización y control de la ventilación . Este proyecto tiene como objetivo comparar las diferencias entre PEEP-I estática y dinámica en presencia o no de alteraciones de la distribución de la ventilación, comparando el comportamiento en pulmones sanos y en pulmones con broncoconstricción inducida en el modelo animal propuesto. Concretamente, se plantea la hipótesis de que la diferencia entre la PEEP-I dinámica detectada mediante el procedimiento de dilución de capnograma y la estática obtenida mediante la técnica de oclusión se utilice como referencia de la heterogeneidad de la distribución de la ventilación en un instante dado...

En una segunda parte del proyecto, se trasladará la metodología al paciente intubado y ventilado mecánicamente comparando el comportamiento en pacientes con pulmones sanos y en pacientes con obstrucción al flujo aéreo. Se pretende validar este método en humanos y confirmar que la ventilación mecánica de los pacientes con obstrucción con niveles de PEEP externa próximos a la PEEP-I dinámica resulta ser una maniobra protectora.

BIBLIOGRAFÍA

1-West JB, Dollery CT. Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive carbon dioxide, J Appl Physiol , 1960, vol. 15 (pg. 405-10).

2-S. Heili Frades, M.J. Rodríguez Nieto, N. González Mangado, G. Peces-Barba Romero
Técnicas de función respiratoria en el estudio de la pequeña vía aérea. Un modelo de Fractal. Rev Patol Respir 2005; 8(2): 169-175

3-G. Peces-Barba romero. Imagen funcional del pulmón en la EPOC. Medicina respiratoria 2008,(1) 3:27-36.

4-Marini JJ. Dynamic hyperinflation and auto-positive end-expiratory pressure: lessons learned over 30 years. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Oct 1;184(7):756-62.

5-Fernandez R, Benito S, Blanch L, Net A. Intrinsic PEEP: A cause of inspiratory muscle ineffectivity. Intensive Care Med 1988; 15 (1): 51-52

6-www.asahq/publicationsAndServices/standards/02.pdf .

7-Fletcher R, Jonson B (1984) Deadspace and the single breath test for carbon dioxide during anesthesia and artificial ventilation. Br J Anaesth 56: 109-119.

8-Tusman G, Böhm, SH, Suarez Sipmann F, Turchetto E (2004) Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anesthesia. Can J Anesth 51: 723-727

9-Tusman G, Böhm, SH, Suarez Sipmann F, Maisch S (2004) Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. Anesth Analg 98: 1604-1609

10-Tusman G, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Pech T, Reissmann H, Meschino G, Scandurra A, Hedenstierna G. Monitoring dead space during recruitment and PEEP titration in an experimental model. Intensive Care Med. 2006 Nov; 32(11):1863-71

- 11-Tusman G, Areta M, Climente C, Plit R, Suarez Sipmann F, Rodríguez-Nieto MJ, Peces-Barba G, Turchetto E, Bohm SH. Effect of pulmonary perfusion on slopes of single breath-test of CO₂. J Appl Physiol 2005; 99: 650-655
- 12-Rodríguez-Nieto MJ, Peces-Barba G, Mangado NG, Verbanck S, Paiva M. Single-breath washouts in a rotating stretcher. J Appl Physiol. 2001 Apr;90(4):1415-23.
- 13-Lauzon AM, Elliott AR, Paiva M, West JB, Prisk GK. Cardiogenic oscillation phase relationships during single-breath tests performed in microgravity. J Appl Physiol. 1998 Feb;84(2):661-8.
- 12-Blanch L, Bernabé F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. Respir Care. 2005 Jan;50(1):110-23; discussion 123-4.
- 14- Hess DR. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. Respir Care. 2014 Nov;59(11):1773-94.
- 15-G. Peces-Barba, F. Suarez Sipmann, S. Heili, MJ. Rodríguez-Nieto, SH. Böhm, G. Tusman. Non invasive breath by breath determination of the level of intrinsic PEEP. Am J Respir Crit Care Med 2005; 2: A666
- 16-Patente nacional Inventores (por orden de firma): Peces-Barba romero G, Heili Frades S., Rodríguez Nieto MJ, Suarez Sipmann F. Título: Dispositivo De Medición No Invasiva Del Valor De Presión Positiva Intratorácica Intrínseca Existente Al Final De La Espiración (ES-2-318-920-B1).
- 17- Maltais, F., Reissmann, H., Navalesi, P., Hernandez, P., Gursahaney, A., Ranieri, V. M., ... Gottfried, S. B. (1994). Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 150(5), 1318–1324.).

Hipótesis

El análisis de la dilución del EtCO₂ del capnograma durante la ventilación mecánica permite monitorizar el nivel de PEEP-I dinámica.

Las diferencias entre la PEEP-I dinámica y Estática, medida esta última mediante técnica de oclusión, (Δ OM-Dilución) reflejan la heterogeneidad de la distribución de la ventilación.

La inducción de broncocostricción mediante inhalación de metacolina en un animal sano sometido a atrapamiento aéreo inducido mediante ventilación mecánica de daño dará lugar a un incremento en las diferencias entre la PEEP-I estática y dinámica .

La presencia de obstrucción en un sujeto aumenta la diferencia entre la PEEP-I dinámica medida por dilución del capnograma y la estática medida por oclusión.

En presencia de obstrucción en la pausa teleinspiratoria, la caída de presión es más acusada debido a la presencia de diferentes constantes de tiempo entre las unidades funcionantes pulmonares.

En presencia de obstrucción, ventilar con Peep próximas a la PEEP-I dinámica reduce con el tiempo globalmente la estática

El análisis de las diferencias entre la PEEP-I dinámica y Estática servirá para optimizar el manejo ventilatorio del pulmón en condiciones de atrapamiento aéreo heterogéneo.

Objetivos

Principal: determinar la importancia del análisis del capnograma espirado en el manejo y la monitorización de la distribución de la ventilación en pulmones sanos y sometidos a atrapamiento aéreo inducido experimentalmente primero por medio de ventilación mecánica de daño y después mediante agente farmacológico en animales.

En humanos se pretende validar la diferencia entre la PEEP-I dinámica por dilución y la estática por oclusión como método para obtener una aproximación a la heterogeneidad en la distribución de la ventilación.

Para alcanzar este objetivo se pretende:

- validar en humanos el método de dilución de capnograma como indicador de la PEEP-I dinámica. Ya está validado en modelo experimental.
- en pacientes, inferir la potencialidad de ventilar con la PEEP-I dinámica como PEEP-I diana en el contexto de atrapamiento aéreo.
- En animales, validar la medición de la diferencia entre la PEEP-I dinámica mediante el análisis del punto de lavado del capnograma en comparación y la estática mediante el método de referencia como marcador de heterogeneidad de la distribución de la ventilación
- En animales, analizar las pendientes y el ángulo generado entre las curvas que representan estas diferencias en el animal sano, el animal sano con atrapamiento aéreo incremental inducido por medio de ventilación mecánica de daño y el animal con broncoconstricción aguda inducida por metacolina en condiciones de atrapamiento aéreo incremental inducido por medio de ventilación mecánica de daño, como indicadores de una distribución de la ventilación heterogénea

METODO

Se utilizarán para el estudio 10 cerdos de entre 30 y 40 kg cada uno. Se analizará la diferencia entre la PEEP-I dinámica mediante el método de dilución de capnograma y la PEEP-I estática mediante el procedimiento de oclusión antes y después de una inducción de broncoespasmo mediante inhalación de Metacolina. Posteriormente se analizará el cambio en la pendiente de las curvas de la diferencia en una escala temporal y sobre este supuesto se establecerá un procedimiento para determinar el grado de heterogeneidad del pulmón. En una segunda parte se llevará el procedimiento propuesto al paciente sano y con obstrucción ventilado de manera invasiva en la UCI, según se detalla a continuación:

FASE I EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

PREPARACIÓN DEL ANIMAL

Tras inducción anestésica, se procederá a la intubación orotraqueal y conexión a ventilador mecánico (Servo-i, Maquet, critical care, Solna, Sweden) con posterior mantenimiento de sedación profunda y relajación

Al finalizar los experimentos se sacrificará al animal mediante la administración endovenosa de CLK, manteniendo la anestesia y la sedación profunda. Para la perfusión se utilizará una vía periférica obtenida por la punción con catéter 16-18G de las venas vena marginal lateral o la marginal medial de la cara externa del pabellón auricular . Para un óptimo control de la hemodinámica se colocará un catéter arterial del sistema PiCCO (Pulsion) en la arteria femoral común a la que se accederá por disección. Finalmente, se realizará una talla vesical mediante Foley convencional por cistostomía percutánea.

Para el estudio de la PEEP-I dinámica se utilizará el ventilador BIPAP (ISLEEP 25 BREAS Medical). Para la monitorización de las variables de saturación arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, electrocardiograma, se utiliza el monitor multiparamétrico Siemens SC7200. El capnógrafo utilizado es el ITC (Ingeniería y técnicas clínicas).

Procedimiento Para El Experimento "PEEP-I"

Se realizará en los 10 animales. Para generar hiperinsuflación y por tanto PEEP-I se colocará una resistencia en la zona más proximal del tubo endotraqueal. La presión en la vía aérea, el flujo y el CO₂ espirado se miden próximas a la conexión del tubo traqueal utilizando el diseño descrito en el que la cámara de detección del CO₂ ("main stream") tiene una fuga al exterior para medir el aire espirado del animal o el aire fresco del ventilador y determinar el punto de mínimo lavado descrito en la metodología. El protocolo a aplicar pretende recoger un rango de niveles de PEEP-I que oscile de 2 a 12 cmH₂O. Para ello, se variarán los niveles de resistencia insertados en el tubo y los parámetros del ventilador en cuanto a tiempos espiratorios, determinados por frecuencia respiratoria y variaciones del cociente I/E (este protocolo reproduce el experimental enviado en el paper a Critical Care previamente mencionado. En cada punto se medirá el nivel de PEEP-I mediante el método de "oclusión" y se aplicará un barrido de presiones espiratorias a intervalos de 0,2 cmH₂O de incremento (BIPAP (ISLEEP 25 BREAS Medical) hasta alcanzar el mínimo punto de lavado del capnograma. El procedimiento se repetirá introduciendo variaciones en el nivel de fuga existente en la cámara de detección del CO₂ para descartar influencias sobre la deflación espontánea pulmonar producida en espiración.

Las variables a estudiar ** en este experimento serán:

-PEEP-I Dinámica según procedimiento habitual en 4 ciclos respiratorios previos al inicio del protocolo[17]

-Se medirá la capacidad de relajación viscoelástica del tejido y cinética Pendeluft mediante oclusión al final del flujo espiratorio durante 5 segundos en 4 ciclos respiratorios previos. [17]

-Aproximación al nivel de PEEP-I por dilución del capnograma que corresponde a la PEEP-I Dinámica. [16]

-PEEP-I por el método de oclusión que corresponde a la PEEP-I Estática[17]

-Diferencia entre ambas como medida de la heterogeneidad en la distribución de la ventilación.

Todas ellas se analizarán en cada situación experimental de atrapamiento aéreo inducido (modificación de resistencias, I:E ratio).

Procedimiento Para El Experimento “PEEP-I Durante Una Broncoconstricción Aguda”

Con el montaje descrito en pulmón sano se inducirá bronco constricción aguda mediante metacolina (Mch) que se administrará de forma continua. Una dosis inicial de 8 mg / ml de MCh se aerosolizará durante 3 min. La presión inspiratoria Pico (PIP) será monitorizada, y la concentración de MCh se ajustará para obtener un aumento de PIP hasta ± 40 cmH₂O. Una vez alcanzado este nivel, La concentración de MCh se reajustará, según sea necesario, para estabilizar el nivel de broncoespasmo.

Watremez, C., Roeseler, J., De Kock, M., Clerbaux, T., Detry, B., Veriter, C., ... Liistro, G. (2003). An improved porcine model of stable methacholine-induced bronchospasm. *Intensive Care Medicine*, 29(1), 119–125.

Las variables a estudiar en este experimento serán las mismas mencionadas anteriormente analizándose en cada situación experimental de atrapamiento aéreo inducido (modificación de resistencias, I:E ratio).

Cada experimento por animal tendrá una duración aproximada de entre 3 y 6 horas consecutivas. Durante las cuales se recogerá una elevada cantidad de datos que se irán almacenando en un software de recogida de datos para su posterior análisis. Los datos se analizarán bajo diferentes aproximaciones:

Análisis cualitativo para determinación de cortes de nivel diferenciadores entre normalidad y anormalidad (Chi cuadrado...)

Análisis cuantitativo de las variables para comparación de medias y para correlaciones entre los datos (ANOVA y Correlación simple de Pearson y correlación múltiple...)

Impondremos dos condiciones al sistema para justificar la teoría.

-C¹: Por un lado, el área comprendida entre las curvas que representan las diferencias entre la PEEP-I dinámica y estática en el animal sano antes y después de la inducción de broncoespasmo mediante inhalación de metacolina debe ser diferente de Zero. (De lo contrario no habría diferencias):

$$C^1 = \int_{x_n}^{x_1} (y_2) - (y_1) dx \neq 0$$

-C²: Por otro lado el ángulo formado entre las pendientes debe estar entre 0-90º para ser considerado fisiológico.

$$C^2 = \arctan \left| \frac{m_2 - m_1}{1 + m_2 * m_1} \right| \lim_{0 \rightarrow 90^\circ} \text{ángulo}$$

Siendo m₂ y m₁ las pendientes en ambas curvas.

Si se satisfacen las dos condiciones anteriores se podría afirmar que existe un aumento de heterogeneidad en el pulmón a estudio.

FASE II EXPERIMENTACIÓN EN HUMANOS

Se analizarán 5 sujetos con pulmón sano y 5 sujetos con obstrucción significativa al flujo aéreo que estén ingresados en la Unidad de Cuidados Intesivos y ventilados mecánicamente con un ventilador Servo-i (Maquet critical care, Solna, Sweden) en modo controlado sedados y paralizados (fentanyl, 1-3 µg/kg y vecuronium 0.10 mg/kg) tras obtener consentimiento del paciente o tutor-familiar. Se retirará la humidificación activa de la rama inspiratoria Se analizarán las mismas variables (**) restando de los valores obtenidos de PEEP-I la PEEP extrínseca sin variar las condiciones del respirador que en cada momento tenga el paciente de acuerdo a sus médicos asistenciales.

Cronograma:

<u>Meses</u>	<u>Actividades</u>
1	Preparación y puesta a punto de la metodología con estudios piloto
2 - 7	Realización de experimentos en animal
8 -10	Realización de experimentos en Humanos
10 - 11	Análisis de resultados y redacción de manuscritos
11 - 12	Publicación de resultados y realización de memorias

Asignación de tareas:

Preparación y puesta a punto: G. Peces Barba, Sarah Heili, Arnoldo Santos y todo el equipo de investigación.

Anestesia general, intubación, canulación, cateterización, control de la ventilación mecánica en animales: Carlos Castilla Reparaz, Carlos carnero guerrero, Arnoldo Santos y becario solicitado

Anestesia general, intubación, canulación, cateterización, control de la ventilación mecánica en Humanos: Natividad Arias, Anxela Vidal, Sarah Heili, Pilar Carballosa, Germán Peces Barba y becario solicitado

Control y recogida de los datos de ventilación mecánica: Sarah Heili y Arnoldo Santos

Control y recogida del CO₂ espirado: Pilar Craballosa y G. Peces-Barba

Control y registro general de todos los datos on line: becario solicitado

Análisis de resultados de los estudios piloto: todo el equipo de investigación.

Procesamiento y análisis previo de resultados: becario solicitado

Análisis general de resultados: todo el equipo de investigación.

La Dra. Alba naya se encuentra inscrita con fecha de ----- en el programa de doctorado de Medicina de la universidad Autónoma de Madrid.

La Dra. Alba naya ha colaborado durante su residencia activamente en los proyectos de investigación del grupo aportando ideas innovadoras y enfoques fisiológicos avanzados que abrazan aspectos fundamentales de la mecánica respiratoria.

Los resultados del presente estudio permitirían monitorizar en tiempo real a pié de cama la heterogeneidad de la distribución de la ventilación y sus modificaciones en el tiempo como respuesta a la enfermedad y a su tratamiento.

En el animal sano se podrá cuantificar la heterogeneidad global normal debida a todos los factores inherentes a la arquitectura del pulmón y fenómenos gravitatorios.(I. Galvin G. B. Drummond M. Nirmalan. Distribution of blood flow and ventilation in the lung: gravity is not the only factor. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 98, Issue 4, 1 April 2007, Pages 420–428.) y se podrá tras inducción de enfermedad aislar la heterogeneidad debida a la entidad nosológica analizando las variables que permitan monitorizarla. En humanos se dará un paso más modificando los parámetros de ventilación mecánica de acuerdo a los hallazgos encontrados que permitan tratar dicha heterogeneidad reduciendo la PEEP-I final del sistema.

3.1. DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN

(máximo 1 página; hacer constar la aceptación del becario en el centro, la viabilidad del proyecto, la disponibilidad del material necesario y la existencia de financiación independiente al sueldo del becario para llevar a cabo el proyecto en el calendario propuesto). Debe ir firmada por el responsable del centro.

La Fundación Jiménez Díaz, y su gerente Adjunto Don Jesús María Rodríguez Alejandre, aceptan a la Dra. Alba Naya Prieto como posible Becaria Separ. Consideramos que el proyecto anteriormente presentado es viable, se dispone de todo el material necesario para implementar el estudio y dispone de financiación independiente al sueldo del becario para llevar a cabo el proyecto en el calendario propuesto.

3.2. EXPERIENCIA DEL CENTRO SOBRE EL TEMA DEL PROYECTO

(máximo ½ página)

Nuestro grupo esta formado por médicos especialistas en medicina intensiva, neumología y anestesia y todos los integrantes tienen experiencia en investigación clínica y la mayoría en investigación experimental.

El investigador principal y varios de los investigadores han acumulado una importante experiencia en la utilización de la capnografía para la monitorización respiratoria en los últimos años participando en diversos proyectos internacionales. La lista de publicaciones adjuntadas dan muestra de los resultados de los trabajos realizados en este campo así como de las colaboraciones internacionales.

Fruto de estos trabajos, nuestro grupo ha descrito un procedimiento de determinación no invasiva del nivel de PEEP intrínseca basado en la capnografía espirada. La PEEP-I dinámica puede ser monitorizada en tiempo real gracias al dispositivo patentado por nuestro grupo [14]. El dispositivo propuesto fue objeto de Patente nacional concedida en 2009 Patente nacional Inventores (por orden de firma): Peces-Barba romero G, Heili Frades S., Rodríguez Nieto MJ, Suarez Sipmann F. Título: Dispositivo De Medición No Invasiva Del Valor De Presión Positiva Intratorácica Intrínseca Existente Al Final De La Espiración (ES-2-318-920-B1) y está actualmente en forma de manuscrito original en fase de revisión en el Journal of respiratory and critical Care con referencia JCRC_2018_991. Adicionalmente en base a su metodología nuestro equipo en colaboración con la empresa Numitech ha desarrollado un prototipo homologado para uso en humanos y otro para uso experimental que alberga el software necesario

para monitorizar mecánica respiratoria y PEEP-I dinámica por el método de lavado de capnograma.

3.3. INSTALACIONES Y TÉCNICAS DISPONIBLES

(máximo ½ página)

El equipo de investigación trabajará en el quirófano experimental del animalario de la Fundación Jiménez Díaz perfectamente dotado para la realización de los protocolos descritos.

El equipo de investigación cuenta con todo el aparataje necesario, para uso exclusivamente experimental, que está descrito en la metodología: Respirador Servo-i que incluye la monitorización respiratoria (Presiones, flujos, volúmenes y tiempos), Monitor multiparamétrico Siemens SC7200 para recogida de variables invasoras hemodinámicas (presión arterial sistémica, presión venosa central, ECG,) y de variables respiratorias (mecánica respiratoria y oximetría). Analizador de gases arteriales PaO₂ y PaCO₂ sistema POC Irma (Philips).

Disponemos de un prototipo diseñado entre nuestro equipo y la empresa Numiotech que incluye capnografía volumétrica capaz de analizar en tiempo real la PEEP-I dinámica por el método de lavado de capnograma y adicionalmente dispone de un sensor de flujo y de presión que permitirá el registro simultáneo de las variables de presión, flujo, volumen entre otras variables de mecánica respiratoria. Disponemos de dos equipos uno para uso en humanos y otro para uso en animal.

Los estudios en humanos se realizarán en la unidad de cuidados intensivos de nuestro hospital que dispone de todos los medios necesarios para llevar a cabo el proyecto.

3.4. **AYUDAS PREVIAS RECIBIDAS DE SEPAR**

-Monitor Epoc: Estudio *Rescue 2 (Respiratory Support in COPD after acUte Exacerbation)*. Dirigido por el Dr. Jesús Gonzalez Bermejo. SEPAR & SOMNOVNI. multicéntrico Europeo. Dra. Sarah Heili.

-Proyecto de investigación en animalario: Identificación de la PEEP-I por imagen de ultrasonidos. Código de registro: ES280790000089. Autorizado el 23 de noviembre de 2015. Desarrollo 2016. Drs. Sarah Heili y G. Peces-Barba.

-COPD History Assessment In Spain: "Estudio Sobre la Evolución Multidimensional de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)". Estudio CHAIN. SEPAR 2010-2015.

-Bioorthogonal nanoparticles for copd theranostics. I.p. germán peces-barba. Ciberbbn-ciberes-separ 2012-2014

-Papel del factor de crecimiento de hígado (Igf) como regenerador del pulmón con enfisema. I.p. sandra lópez rial. Separ 2012-2014

-Detección *in vivo* de la inflamación pulmonar en un modelo murino de exposición al humo del tabaco desde el inicio hasta la aparición de la inmunidad adquirida. I.P. G. Peces-Barba. SEPAR 2011-2013

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RESULTANTE

Sarah Heili Frades, Fernando Suarez Sipmann, Arnaldo Santos, Maria Pilar Carballosa, Alba Naya, Maria Jesus Rodriguez-Nieto, Nicolas Gonzalez- Mangado, German Peces-Barba. Continuous Monitoring of PEEP-I based on Capnography. An Animal Validation Study. JCRC_2018_991; (submitted to Critical Care 2018)

1: Pérez Rial S, Peces-Barba G. Do Experimental COPD Models Make Sense? Arch Bronconeumol. 2018 Aug 2. pii: S0300-2896(18)30287-4.

- 2: Martínez-González C, Casanova C, de-Torres JP, Marín JM, de Lucas P, Fuster A, et al; CHAIN Study Investigators. Changes and Clinical Consequences of Smoking Cessation in Patients With COPD: A Prospective Analysis From the CHAIN Cohort. *Chest*. 2018 Aug;154(2):274-285.
- 3: Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017 Nov 22;50(5). pii: 1701162.
- 4: Navarrete A, Rupérez FJ, Mendes TO, Pérez-Rial S, Girón-Martínez A, Terrón-Expósito R, et al. A metabolomic approach shows sphingosine 1-phosphate and lysophospholipids as mediators of the therapeutic effect of liver growth factor in emphysema. *J Pharm Biomed Anal*. 2017 May 30;139:238-246.
- 5: Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de-Torres JP, et al; CHAIN study. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*. 2016 Sep 29;11(9):e0160770.
- 6: Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al; CHAIN Study. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016 Jan;149(1):45-52.
- 7: Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al; COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest*. 2015 Jul;148(1):159-168.
- 8: Girón-Martínez Á, Pérez-Rial S, Terrón-Expósito R, Díaz-Gil JJ, González-Mangado N, Peces-Barba G. Proliferative activity of liver growth factor is associated with an

improvement of cigarette smoke-induced emphysema in mice. PLoS One. 2014 Nov 17;9(11):e112995.

9: Pérez-Rial S, Girón-Martínez Á, Peces-Barba G. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. Arch Bronconeumol. 2015 Mar;51(3):121-7.

10: Pérez-Rial S, Del Puerto-Nevado L, Girón-Martínez A, Terrón-Expósito R, Díaz-Gil JJ, González-Mangado N, Peces-Barba G. Liver growth factor treatment reverses emphysema previously established in a cigarette smoke exposure mouse model. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014 Nov 1;307(9):L718-26.

11: de Torres JP, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, Peces-Barba G, et al; COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort*. Clinical application of the COPD assessment test: longitudinal data from the COPD History Assessment in Spain (CHAIN) cohort. Chest. 2014 Jul;146(1):111-122.

12: Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, Peces-Barba G, et al ; COPD History Assessment In Spain (CHAIN) Cohort. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. Respir Res. 2014 Jan 13;15:3.

13: Pérez-Rial S, del Puerto-Nevado L, Terrón-Expósito R, Girón-Martínez Á, González-Mangado N, Peces-Barba G. Role of recently migrated monocytes in cigarette smoke-induced lung inflammation in different strain of mice. PLoS One. 2013 Sep 13;8(9):e72975.

Nº PROJ.

.....

Las fuentes de financiación incluyen una dotación aportada por:

-CIBERES CB06/06/0009-2015

-Contrato GSK PEEP-I de 18 nov 2018: 10.000 euros

Nº PROJ.

.....

5. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC) DEL CENTRO

Al tratarse de un proyecto en curso que dispone de aprobación por una agencia financiadora no es necesaria una nueva autorización, se puede adjuntar la que se emitió

Autorización del comité de ética, PROEX 313-15. Madrid, SPAIN.

ANEXO 2

DATOS DEL PROYECTO EN HUMANOS:

Título: Monitorización no invasiva Breath by Breath de la distribución de la ventilación en pacientes intubados en ventilación mecánica controlada. HETEROPEEP.

Investigador principal: Sarah Heili Frades y Germán Peces Barba

Investigador colaborador: Pilar Carballosa de Miguel, Alba Naya Prieto, Chema Milicua, Natividad Arias, Ánxela Vidal, Itziar Fernández Ormaechea, Laura Álvarez Suárez, Ainhoa Izquierdo, Pablo López Yeste

Lugar de la Investigación: Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

RESÚMEN

La presencia de heterogeneidad en la distribución de la ventilación pulmonar supone un reto a la hora de aplicar ventilación mecánica (VM) en pacientes críticos. En la actualidad contamos con medios capaces de medir esta heterogeneidad en los laboratorios de función pulmonar o mediante estudios de Resonancia Nuclear con gases magnéticos, pero no son aplicables en los pacientes críticos por su complejidad o coste. El presente estudio se desarrollará en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Pretendemos establecer como referencia de la heterogeneidad de la distribución de la ventilación, la magnitud de la diferencia entre la PEEP-I dinámica (detectada mediante el procedimiento de dilución de capnograma, patentado por nuestro grupo) y la estática (obtenida mediante la técnica de oclusión), y confirmar que ventilar a los pacientes con obstrucción con niveles de PEEP externa próximos a la PEEP-I dinámica resulta ser una maniobra

protectora, tanto en los pacientes intubados con pulmón sano como en aquellos con obstrucción al flujo aéreo.

INTRODUCCIÓN

La generalización del uso de la VM en las UCI ha condicionado un progresivo aumento de la complejidad de los pacientes ventilados y de la gravedad de las patologías respiratorias tratables. Ello ha dado inevitablemente paso a la aparición de complicaciones derivadas de la propia VM. Los métodos de monitorización disponibles en la actualidad son en general insensibles para detectar la sobre-distensión o una heterogénea distribución de la ventilación más allá de la derivada de los efectos puramente gravitacionales[1]. Existen métodos que exigen complejos procedimientos llevados a cabo en los laboratorios de función pulmonar o radiológicos mediante tomografía computarizada (TC) ultrafino y resonancia con gases magnéticos[2,3] impracticables por su complejidad o coste para llevar a cabo en el sujeto intubado y ventilado mecánicamente. Ello hace que por un lado no se pueda detectar esta heterogeneidad de forma adecuada, haciendo difícil la implementación de las estrategias de protección pulmonar recomendadas[2] en la actualidad y por otro, dificulta la transición a la ventilación espontánea, ya que la presencia de PEEP-I es una de las causas más frecuentes de asincronía paciente ventilador [4]

De las diferentes opciones de monitorización de esta heterogeneidad a pie de cama disponibles en la actualidad, la capnografía posiblemente sea una de las más

infrautilizadas[5,6]. El análisis detallado del SBT-CO₂ proporciona información acerca de la distribución de la ventilación y de la perfusión pulmonar. Nuestro grupo ha comprobado cómo los cambios en los distintos componentes del espacio muerto y los cambios en las fases II y III del SBT-CO₂ permiten monitorizar la respuesta al reclutamiento pulmonar y el ajuste de la presión positiva final espiratoria (PEEP) [7,8,9]. La interpretación de los cambios observados en el SBT-CO₂ en diferentes situaciones pulmonares, principalmente en situaciones de atrapamiento aéreo no está aún aclarada, existiendo aún dudas respecto de la génesis exacta de las distintas fases del capnograma en los pulmones normales. El CO₂ que registra el capnograma depende de la perfusión y de la ventilación pulmonar. Recientemente demostramos que mediante la normalización de las fases II y III poniéndolas en relación con la concentración media del CO₂ espirado, y analizando las oscilaciones cardiogénicas se puede minimizar el efecto de la perfusión pulmonar sobre éstas fases [10, 11, 12]. Pero la información acerca de la distribución de la ventilación estrictamente no es posible aislarla de la perfusión y metabolismo global de manera exacta mediante la pendiente de la fase III del capnograma. Sin embargo en condiciones de atrapamiento aéreo la aparición de heterogeneidad en la distribución de la ventilación complica de manera muy importante la ventilación pues bajo estas condiciones es difícil evitar la sobredistensión de las unidades que albergan menor PEEP-I en este mapa heterogéneo de alveolos atrapados con resistencias distribuidas de manera no uniforme y con grandes diferencias de mecánica pulmonar entre las situaciones estáticas y dinámicas del pulmón.. La diferencia entre la PEEP-I estática y dinámica es una buena medida de la heterogeneidad de la distribución de la ventilación. Nuestro grupo ha desarrollado un método para poder monitorizar en tiempo real esta PEEP-I

dinámica. Gracias a esto creemos se podría monitorizar la heterogeneidad de la ventilación evitando un baro o volotraumatismo de las unidades más distendidas que puede influenciar negativamente la evolución del enfermo. Para evitar este daño inducido por la ventilación mecánica es aconsejable ventilar con niveles de PEEP externa más cercanos a la PEEP-I dinámica (la menor) que a la estática (promedio) [13], efecto que demostraremos en este estudio. De esta manera se podría evitar el fenómeno de sobredistensión y facilitar el vaciado de las unidades más atrapadas mediante un proceso de relajación viscoelástica del tejido o de Pendelluft [14].

El dispositivo que hemos diseñado para este fin [15] fue objeto de Patente nacional concedida en 2009 [16] y el manuscrito que lo describe, acaba de ser aceptado para su publicación en el Journal of respiratory and critical Care con referencia JCRC_2018_991. Se ha desarrollado un prototipo capaz de monitorizar en línea la PEEP-I dinámica en base a este diseño y por ende la distribución de la ventilación. La PEEP-I dinámica representa la menor de un sistema heterogéneo de unidades y la estática el promedio de todas ellas [17] disponiendo de ambas y por tanto de su diferencia se deriva el disponer de una herramienta nueva en la monitorización y control de la ventilación.

Este proyecto tiene como objetivo comparar las diferencias entre PEEP-I estática y dinámica en presencia o no de alteraciones de la distribución de la ventilación, comparando el comportamiento en pulmones sanos y en pulmones con broncocostricción.

Concretamente, se plantea la hipótesis de que la diferencia entre la PEEP-I dinámica detectada mediante el procedimiento de dilución de capnograma y la estática obtenida mediante la técnica de oclusión pueda ser utilizada como referencia para determinar la heterogeneidad de la distribución de la ventilación pulmonar en un instante dado.

BIBLIOGRAFÍA

1. West JB, Dollery CT. Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive carbon dioxide, J Appl Physiol , 1960, vol. 15 (pg. 405-10).
2. S. Heili Frades, M.J. Rodríguez Nieto, N. González Mangado, G. Peces-Barba Romero Tecnicas de función respiratoria en el estudio de la pequeña vía aérea. Un modelo de Fractal. Rev Patol Respir 2005; 8(2): 169-175
3. G. Peces-Barba romero. Imagen funcional del pulmón en la EPOC. Medicina respiratoria 2008,(1) 3:27-36.
4. Marini JJ. Dynamic hyperinflation and auto-positive end-expiratory pressure: lessons learned over 30 years. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Oct 1;184(7):756-62.
5. Fernandez R, Benito S, Blanch L, Net A. Intrinsic PEEP: A cause of inspiratory muscle ineffectivity. Intensive Care Med 1988; 15 (1): 51-52
6. www.asahq/publicationsAndServices/standards/02.pdf .

7. Fletcher R, Jonson B (1984) Deadspace and the single breath test for carbon dioxide during anesthesia and artificial ventilation. *Br J Anaesth* 56: 109-119.
8. Tusman G, Böhm, SH, Suarez Sipmann F, Turchetto E (2004) Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anesthesia. *Can J Anesth* 51: 723-727
9. Tusman G, Böhm, SH, Suarez Sipmann F, Maisch S (2004) Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. *Anesth Analg* 98: 1604-1609
10. Tusman G, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Pech T, Reissmann H, Meschino G, Scandurra A, Hedenstierna G. Monitoring dead space during recruitment and PEEP titration in an experimental model. *Intensive Care Med.* 2006 Nov; 32(11):1863-71
11. Tusman G, Areta M, Climente C, Plit R, Suarez Sipmann F, Rodríguez-Nieto MJ, Peces-Barba G, Turchetto E, Bohm SH. Effect of pulmonary perfusion on slopes of single breath-test of CO₂. *J Appl Physiol* 2005; 99: 650-655
12. Rodríguez-Nieto MJ, Peces-Barba G, Mangado NG, Verbanck S, Paiva M. Single-breath washouts in a rotating stretcher. *J Appl Physiol.* 2001 Apr;90(4):1415-23.
13. Lauzon AM, Elliott AR, Paiva M, West JB, Prisk GK. Cardiogenic oscillation phase relationships during single-breath tests performed in microgravity. *J Appl Physiol.* 1998 Feb;84(2):661-8.
14. Blanch L, Bernabé F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care.* 2005 Jan;50(1):110-23; discussion 123-4.

15. Hess DR. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2014 Nov;59(11):1773-94.
16. G. Peces-Barba, F. Suarez Sipmann, S. Heili, MJ. Rodriguez-Nieto, SH. Böhm, G. Tusman. Non invasive breath by breath determination of the level of intrinsic PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 2: A666
17. Patente nacional Inventores (por orden de firma): Peces-Barba romero G, Heili Frades S., Rodríguez Nieto MJ, Suarez Sipmann F. Título: Dispositivo De Medición No Invasiva Del Valor De Presión Positiva Intratorácica Intrínseca Existente Al Final De La Espiración (ES-2-318-920-B1).
18. Maltais, F., Reissmann, H., Navalesi, P., Hernandez, P., Gursahaney, A., Ranieri, V. M., ... Gottfried, S. B. (1994). Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150(5), 1318–1324.).

HIPÓTESIS

1. El análisis de la dilución del EtCO₂ del capnograma durante la ventilación mecánica permite monitorizar el nivel de PEEP-I dinámica.
2. Las diferencias entre la PEEP-I dinámica y Estática, medida esta última mediante técnica de oclusión, (Δ OM-Dilución) reflejan la heterogeneidad de la distribución de la ventilación.
3. La broncocostricción dará lugar a un incremento en las diferencias entre la PEEP-I estática y dinamica

4. La presencia de obstrucción en un sujeto aumenta la diferencia entre la PEEP-I dinámica medida por dilución del capnograma y la estática medida por oclusión.
5. En presencia de obstrucción en la pausa teleinspiratoria, la caída de presión es más acusada debido a la presencia de diferentes constantes de tiempo entre las unidades funcionantes pulmonares.
6. El análisis de las diferencias entre la PEEP-I dinámica y Estática servirá para optimizar el manejo ventilatorio del pulmón en condiciones de atrapamiento aéreo heterogéneo.

OBJETIVOS

Principal: determinar la importancia del análisis del capnograma espirado en el manejo y la monitorización de la distribución de la ventilación en pulmones sanos y obstruidos.

Se pretende validar la diferencia entre la PEEP-I dinámica por dilución y la estática por oclusión como método para obtener una aproximación a la heterogeneidad en la distribución de la ventilación.

Para alcanzar este objetivo se pretende:

- validar en humanos el método de dilución de capnograma como indicador de la PEEP-I dinámica. Ya está validado en modelo experimental.

- en pacientes, inferir la distribución de la ventilación de la diferencia entre las dos medidas (estática por oclusión –dinámica por dilución de capnograma)

METODO

El proyecto se llevará a cabo en la UCI del HUFJD. Se reclutarán 20 pacientes: 10 pacientes con pulmón sano y 10 pacientes con pulmón obstruido.

- **GRUPO PULMON SANO**

Serán 10 sujetos ingresados en UCI en el contexto de postoperatorio de Neurocirugía, Traumatología o cualquier cirugía que no afecte al tórax ni al abdomen. Estos sujetos no presentarán indicios de daño estructural o funcional del pulmón ni ingresos previos por motivo de patologías cardiorácicas

Criterios inclusión grupo pulmón sano

- Obtención de consentimiento informado
- Edad > 18 años
- Postoperados de Cirugía Craneal, Neurorradiología, Traumatología o cualquier intervención sin manipulación a nivel toracoabdominal
- El mismo día de la inclusión, una prueba de imagen, sea radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC) que descarte patología pulmonar aguda o crónica. (Dichas pruebas se solicitan de manera rutinaria en la UCI al ingreso.

Criterios exclusión grupo pulmón sano

- No obtención de consentimiento informado
- Edad < 18 años
- Fumadores activos, o ex fumadores con menos 5 años de abandono del hábito tabáquico
- Diagnóstico en consultas, mediante espirometría de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Presencia de bronquiectasias o enfisema pulmonar objetivados en TC de torax
- Alteraciones en radiografía de imagen de nueva aparición el día del estudio.
- Diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda o haber desarrollado broncoespasmo durante su estancia en UCI. Dicho broncoespasmo se identificará en las curvas del respirador mediante la medición de resistencias y presiones como habitualmente se realiza en la UCI

• GRUPO PULMON OBSTRUIDO

Se requiere el reclutamiento de 10 pacientes de este perfil. Los pacientes con **pulmón obstruido** tendrán que haber sido ingresados en UCI con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda o haber desarrollado broncoespasmo durante su estancia en UCI. Dicho broncoespasmo se identificará en las curvas del respirador

mediante la medición de resistencias y presiones plateau y pico como habitualmente se realiza en la UCI.

Criterios inclusión grupo pulmón obstruido:

- Obtención de consentimiento informado
- Edad > 18 años
- El mismo día de la inclusión, una prueba de imagen, sea radiografía de tórax o tomografía computarizada que descarte: patología pulmonar aguda o crónica. No debe haber cambios respecto a estudios de imagen previos
- Datos mecánicos de atrapamiento aéreo visualizados en monitor de ventilador mecánico:
 - resistencias respiratorias aumentadas
 - incapacidad para vaciado pulmonar constatado por la ausencia de flujo cero en la curva de flujo espirada durante al menos 15 minutos
 - Esta circunstancia debe ser refractaria a tratamiento farmacológico??

Criterios exclusión grupo pulmón obstruido

- No obtención de consentimiento informado
- Edad < 18 años
- Alteraciones en radiografía de imagen de nueva aparición el día del estudio

- Ausencia de datos de obstrucción y atrapamiento aéreo

PROCEDIMIENTO

Se solicitará la colaboración de 20 sujetos, mediante consentimiento informado por escrito. Los sujetos estarán ventilados mecánicamente con un ventilador Servo-i (Maquet critical care, Solna, Sweden) en modo controlado, sedados según protocolo habitual de la UCI y paralizados si su condición lo requiere.

Todos estarán monitorizados según práctica clínica habitual de UCI, registrándose tensión arterial mediante cateterización arterial, frecuencia cardíaca mediante electrocardiograma, saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, capnografía mediante capnógrafo volumétrico y actividad encefálica cerebral mediante índice biespectral.

Adicionalmente se colocará un electromiograma en región paraesternal y/o sobre la zona de aposición diafragmática (identificada mediante ultrasonido) para asegurar la ausencia de actividad muscular en presencia o ausencia de curares. Las curvas capnografía, presión, flujo, volumen y señal de electromiografía se recogerán en el monitor multiparamétrico ITC.

Una vez seleccionados los pacientes, se retirará la humidificación activa de la rama inspiratoria durante las 1-2 horas que dure el procedimiento si la tuvieran activa. Este hecho no tiene ninguna incidencia en la evolución de los enfermos en periodos tan breves de tiempo. Debemos considerar que es muy inhabitual este tipo de

humidificación en las primeras horas de ingreso en UCI instaurándose en los pacientes sólo si se prevee una ventilación mecánica prolongada (>96h). Se utilizarán las tubuladuras habituales de la UCI .

Se analizará la diferencia entre la PEEP-I dinámica mediante el método de dilución de capnograma y la PEEP-I estática mediante el procedimiento de oclusión en los sujetos con pulmón sano y enfermo.

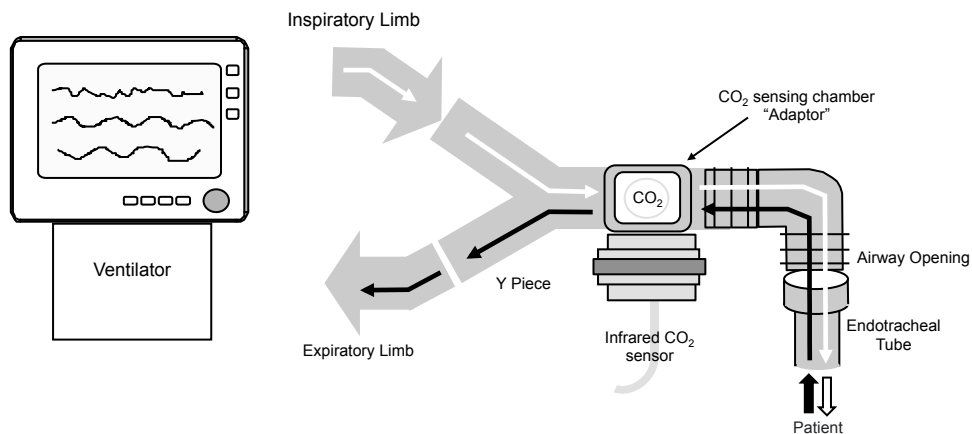
Se aleatorizará el inicio con uno u otro método mediante Algoritmo de números aleatorios con el software R “The R Project for Statistical Computing”).

Entre las medidas de ambos métodos se establecerá un tiempo de washout (tiempo de descanso) de 10 min.

Método de Oclusión OM (Peep_{i-Stat}) :

El circuito estará diseñado de la siguiente manera: Un capnografo volumétrico estará alojado en el centro de masas de la Y del circuito como es habitual. No habrá fugas en la cámara para las mediciones en pausa teleinspiratoria y teleespiratoria.

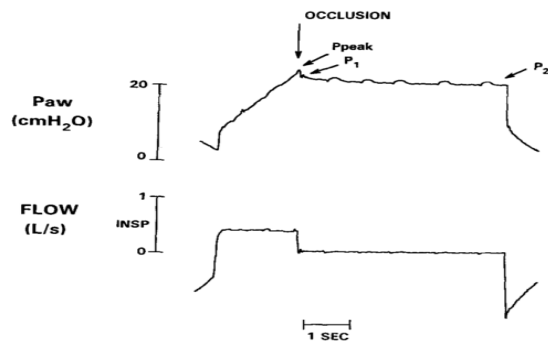
Double Limb Circuit Configuration without leak



Se registrarán las siguientes variables

ΔP (Diferencial de caída de presión en pausa teleinspiratoria) se realizará una pausa tele inspiratoria de 5 segundos (se realizará una correccion del error por el tiempo que usan las valvulas en cerrarse Sly PO, Bates JHT, Milic-Emili J. Measurements of respiratory mechanics using the Siemens Servo ventilator 900C. Pediatr Pulmonol 1987; 3:400-5 y se asegurará la ausencia de interferencia por parte de la relajación de la tubuladura al utilizar las tubuladuras habituales de la UCI de Intersurgical con complianza baja (4,4 ml/kpa es decir 0,0448 L/ cmH₂O) ΔP puede atribuirse a la relajación del estrés del tejido viscoelástico pulmonary y de la caja torácica y al fenómeno de Pendelluf que suele acontecer en los primeros milisegundos, y se usará como un índice de las desigualdades en las constantes en el tiempo y las propiedades

del tejido viscoelástico del sistema respiratorio. $\Delta P = p_2 - p_1$ según la siguiente gráfica



VT, L

RR, breaths/min

Vol min L/Min

Ti, s

TE, S

Ti/Ttot

Te/Ttot

VT/Ti flujo medio inspiratorio

- Rmax cmH₂O /L/Sec (normal 10-15)
- Rmin cmH₂O /L/Sec (normal 10-15)
- Compliance (normal 50-60 ml/cmH₂O)

La resistencia respiratoria máxima (Rmax) se obtendrá dividiendo la caída de presión total durante la oclusión ($P_{peak} - P_2$) por el inmediato Flujo inspiratorio precedente.

Dividiendo la disminución inicial de la presión ($P_{peak} - P_1$) por el flujo inspiratorio obtendremos la resistencia respiratoria mínima (Rmin)

También se corregirá Rmax y Rmin por la resistencia añadida del tubo endotraqueal

(Gottfried SB, Rossi A, Higgs BD, Calverley PMA, Zocchi L, Bozic C, MilicEmili J.

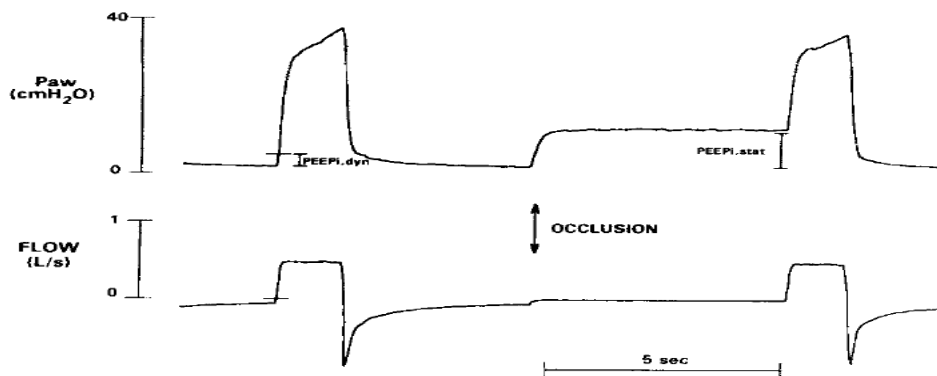
Noninvasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1985;131:414-20..

Finalmente, la compliance del sistema respiratorio se calculará dividiendo el volumen tidal por la diferencia entre P2 y PEEPi, stat (ver **OM (Peep_i-stat)**).

Emg (% act-filtrado)

PEEPi, dyn se determinará como el aumento en la presión de la vía aérea desde el valor espiratorio final hasta el valor en flujo cero. Las mediciones de PEEPi, dyn se obtendrán de los cuatro ciclos respiratorios inmediatamente anteriores a cada oclusión. La siguiente figura ilustra el gesto mostrando registros de presión de vía aérea (paw) y de flujo. Medición estática de PEEP intrínseca (PEEPi, stat) al final de la espiración por el método de Oclusión comparada con la medición dinámica de PEEP intrínseca

(PEEPi, dyn) durante la respiración sin pausas en un sujeto con atrapamiento aéreo.



OM (Peep_i-stat) Se realizará una pausa teleespiratoria de 5 segundos de duración al final de la espiración. Se anotará la PEEP-I registrada y se le restará la PEEP externa que tenga el paciente en ese momento.

-Este proceder se realizará 3 veces y se hallará el promedio de los 3 valores.

-Este valor promedio final será codificado con las iniciales del paciente, seguido del nº de sujeto y grupo y fecha : ej JMG.1.S.OM.140619 (José Miguel García , paciente 1 Sano, oclusion manoeuver, recogidos datos el 14-06-2019)

La medición precisa de **OM (Peep_{i-Stat})** requiere que las oclusiones de las vías respiratorias se produzcan precisamente al final de la espiración y sean de suficiente duración para el equilibrio de presiones entre las diferentes regiones pulmonares.

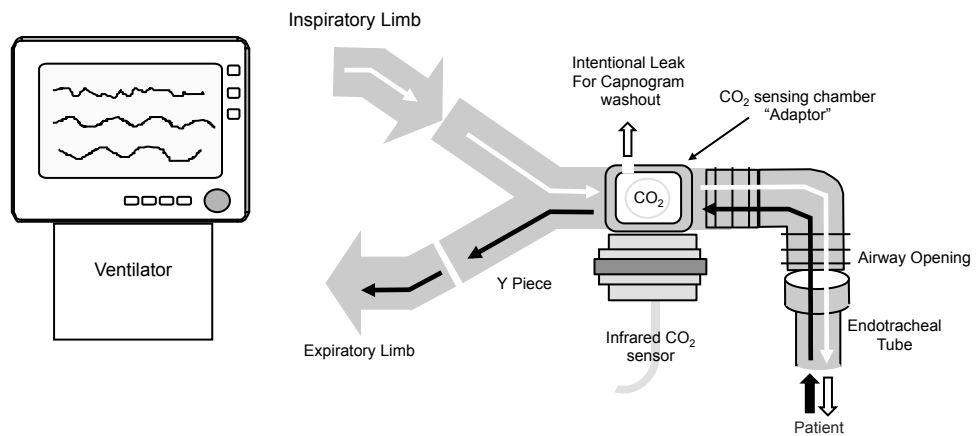
El momento de las oclusiones se asegurará mediante el uso de la Función de pausa tele-espiratoria del ventilador Servo I. Además, las mediciones se realizarán 5 s después del inicio de la oclusión para que una meseta en la presión de la vía aérea pueda ser identificada con certeza en todos los pacientes. Como cualquier fuga conduciría a una sistemática subestimación de **OM (Peep_{i-Stat})** , se tendrá especial cuidado para asegurar que el balón del tubo endotraqueal esté inflado adecuadamente y que el circuito paciente-ventilador sea hermético en esta fase (por este motivo el capnógrafo para estas mediciones no tendrá una fuga asociada). Cuando las oclusiones espiratorias se realicen usando la función programada del ventilador en lugar de directamente ocluir manualmente la apertura de la vía aérea, **OM (Peep_{i-Stat})** podría verse subestimada en cierta medida debido a la compliance del circuito del ventilador Bates JHT, Sly PO, Kochi T, Martin JG. The effect of a proximal compliance on interrupter measurements of resistance. Respir Physiol 1987; 70:301-12. Para minimizar este efecto, se utilizará un circuito de baja compliance estándar en todos los pacientes

Finalmente, la actividad muscular respiratoria debe estar ausente y garantizaremos este hecho mediante el electromiograma dado que habrá pacientes curarizados y otros que no lo estén (esto siendo una decisión de sus médicos tratantes).

Método de dilución del capnograma EtDCO₂ (Peep_{i-dyn})

El circuito estará diseñado de la siguiente manera: Un capnografo volumétrico estará alojado en el centro de masas de la Y del circuito como es habitual. Una fuga calibrada en la cámara será diseñada para poder ejecutar el método de dilución (asegurar que el frente de difusión acontezca en la cámara) sin originar problemas de ventilación (fuga mínima).

Double Limb Circuit Configuration with leak for dilution method



Se registrarán las siguientes variables

VT, L

RR, breaths/min

Vol min L/Min

TI, s

TE, S

Ti/Ttot

Te/Ttot

VT/TI mean inspiratory flow

Flujo en el punto de lavado/flujo esp total

Tiempo de lavado/total espiratorio

Emg (% act-filtrado)

EtDCO₂ (Peep_{i-dyn}) Se realizará un lavado desde ZEEP (OPEEP) :es posible que se registre alguna presión cuando la PEEP externa sea zero debido a la resistencia al flujo añadida por el circuito externo del respirador -Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation: the effect of intrinsic positive endexpiratory pressure. Am Rev Respir Dis 1985;131:672-7 y Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. J Appl Physiol 1985;58:1849-58.-

Desde ZEEP se incrementará de uno en un cmH₂O la peep externa en adelante hasta encontrar la minima presión que inicie un lavado del capnograma y se avanzará 4 cmH₂O en adelante hasta lavarlo de manera evidente. A continuación se realizará un barrido en sentido contrario hasta encontrar la minima presión que inicie un lavado del capnograma y se avanzará 4 cmH₂O en adelante hasta recuperar el capnograma completo. Se hallará la media de estas dos medidas que deberían ser muy próximas.

-Este proceder se realizará 3 veces y se hallará el promedio de los 3 valores.

-Este valor promedio final será codificado con las iniciales del paciente, seguido del nº de sujeto y grupo y fecha : ej JMG.1.S.ETDM.140619 (José Miguel García , paciente 1 Sano, End Tidal dilution Method, recogidos datos el 14-06-2019)

Con los pacientes sanos se generará una curva donde en ordenadas se encontrará **EtD CO₂ (Peep_{i-dyn})** y en abcisas **OM (Peep_{i-Stat})** analizándose la correlación mediante regresión lineal y concordancia entre las dos técnicas mediante el test de Blandt y Altman.

Con los pacientes sanos se generará una curva donde en ordenadas se encontrará $(\Delta OM - EtDCO_2)^{Sanos}$ como la diferencia entre $OM (Peep_{i-Stat}) - EtDCO_2 (Peep_{i-dyn})$ y en abscisas el paciente según valores incrementales de la PEEP-I numérica hallada mediante el test de oclusión. Se analizará la pendiente de la curva como testigo de potenciales cambios de origen gravitacional.

Con los pacientes obstruidos se generará una curva donde en ordenadas se encontrará $EtDCO_2 (Peep_{i-dyn})$ y en abscisas $OM (Peep_{i-Stat})$ analizándose la correlación mediante regresión lineal y concordancia entre las dos técnicas mediante el test de Blandt y Altman.

Con los pacientes obstruidos se generará una curva donde en ordenadas se encontrará $(\Delta OM - EtDCO_2)^{Obstruidos}$ como la diferencia entre $OM (Peep_{i-Stat}) - EtDCO_2 (Peep_{i-dyn})$ y en abscisas el paciente según valores incrementales de la PEEP-I numérica hallada mediante el test de oclusión. Se analizará la pendiente de la curva como testigo de potenciales cambios de origen en alteraciones en la distribución de la ventilación.

Cada una de estas curvas frente a las abscisas (que corresponde con un valor nulo de las diferencias y por tanto un sistema utópico homogéneo) se analizarán imponiendo dos condiciones (Axiomas) al sistema para justificar la teoría.

- C¹: Por un lado, el área comprendida entre las curvas que representan las diferencias entre la PEEP-I dinámica y estática entre el sujeto sano y el enfermo debe ser diferente de Zero. (De lo contrario no habría diferencias):

$$C^1 = \int_{x_n}^{x_1} (y_2) - (y_1) dx \neq 0$$

- C^2 : Por otro lado el ángulo formado entre las pendientes debe estar entre 0-90° para ser considerado fisiológico.

$$C^2 = \arctan \left| \frac{m_2 - m_1}{1 + m_2 * m_1} \right| \lim_{0 \rightarrow 90^\circ} \text{ángulo}$$

Siendo m_2 y m_1 las pendientes en ambas curvas.

Si se satisfacen las dos condiciones anteriores se podría estimar la heterogeneidad en el pulmón a estudio.

Se recogerá una elevada cantidad de datos que se irán almacenando en un software de recogida de datos para su posterior análisis. Los datos se analizarán bajo diferentes aproximaciones:

- Análisis cualitativo para determinación de cortes de nivel diferenciadores entre normalidad y anormalidad (Chi cuadrado...)
- Análisis cuantitativo de las variables para comparación de medias y para correlaciones entre los datos (ANOVA y Correlación simple de Pearson y correlación múltiple...)

CRONOGRAMA

Meses Actividades

- | | |
|------|--|
| 1 | Preparacion y puesta a punto de la metodologia con estudios piloto |
| 2-10 | Realización de mediciones en Humanos |

10-11 Análisis de resultado, redacción de manuscritos

11-12 Publicación de resultados y memorias

ASIGNACIÓN DE TAREAS

- **Preparación y puesta a punto:** G. Peces Barba, Sarah Heili, y todo el equipo de investigación.
- **Anestesia general, intubación, canulación, cateterización, control de la ventilación mecánica en Humanos:** Chema Milicua, Natividad Arias, Anxela Vidal.
- **Control y recogida de los datos de ventilación mecánica:** Sarah Heili, Pilar Carballosa, Chema Milicua , Natividad Arias, Anxela Vidal, Pablo López, Ainhoa Izquierdo, Alba Naya
- **Control y recogida del CO₂ espirado:** Pilar Carballosa, Sarah Heili, Chema Milicua, Natividad Arias, Anxela Vidal y G. Peces-Barba, Pablo López, Ainhoa Izquierdo, Alba Naya
- **Control y registro general de todos los datos on line:** Alba Naya, Ainhoa Izquierdo
- **Análisis de resultados de los estudios piloto:** todo el equipo de investigación.
- **Procesamiento y análisis previo de resultados:** Alba Naya y Pablo Lopez Yeste
- **Análisis general de resultados:** todo el equipo de investigación.

Los resultados del presente estudio permitirían monitorizar en tiempo real a pié de cama la heterogeneidad de la distribución de la ventilación y sus modificaciones en el tiempo como respuesta a la enfermedad y a su tratamiento.

Adicionalmente se confirmará en humanos la capacidad del método para monitorizar la PEEP-I dinámica.

EXPERIENCIA DEL CENTRO SOBRE EL TEMA DEL PROYECTO

Nuestro grupo está formado por médicos especialistas en medicina intensiva, neumología y anestesia y todos los integrantes tienen experiencia en investigación clínica y la mayoría en investigación experimental.

El investigador principal y varios de los investigadores han acumulado una importante experiencia en la utilización de la capnografía para la monitorización respiratoria en los últimos años participando en diversos proyectos internacionales. La lista de publicaciones relacionadas en el apartado de bibliografía dan muestra de los resultados de los trabajos realizados en este campo así como de las colaboraciones internacionales.

Fruto de estos trabajos, nuestro grupo ha descrito un procedimiento de determinación no invasiva del nivel de PEEP intrínseca basado en la capnografía espirada. La PEEP-I dinámica puede ser monitorizada en tiempo real gracias al dispositivo patentado por nuestro grupo [14].

El **dispositivo** propuesto fue objeto de Patente nacional concedida en 2009

Patente nacional Inventores (por orden de firma): Peces-Barba romero G, Heili Frades S., Rodríguez Nieto MJ, Suarez Sipmann F. **Título: Dispositivo De Medición No Invasiva Del Valor De Presión Positiva Intratorácica Intrínseca Existente Al Final De La Espiración (ES-2-318-920-B1)** y está actualmente en aceptado para su publicación en el Journal of respiratory and critical Care con referencia JCRC_2018_991.

Adicionalmente en base a su metodología nuestro equipo en colaboración con la empresa Numiotech ha desarrollado un **prototipo de monitor con las señales que se indican en este estudio (presión, flujo, volumen, capnograma y electromiograma) homologado para uso en humanos** que alberga el software necesario para monitorizar mecánica respiratoria y PEEP-I dinámica por el método de lavado de capnograma.

INSTALACIONES Y TÉCNICAS DISPONIBLES

El equipo de investigación trabajará en la UCI de la Fundación Jiménez Díaz perfectamente dotado para la realización de los protocolos descritos.

El equipo de investigación cuenta con todo el aparataje necesario que está descrito en la metodología:

- Respirador Servo-i que incluye la monitorización respiratoria (Presiones, flujos, volúmenes y tiempos)
- Monitor multiparamétrico Siemens SC7200 para recogida de variables hemodinámicas (presión arterial sistémica, presión venosa central, ECG,) y de variables respiratorias (mecánica respiratoria y oximetría)
- Analizador de gases arteriales
- **prototipo de monitor con las señales que se indican en este estudio (presión, flujo, volumen, capnograma y electromiograma) homologado para uso en humanos ITC-Numiotech**

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Dra. Sarah Heili

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el estudio
código de protocolo **HETEROPEEP** titulado "**Monitorización no invasiva**

Breath by Breath de la distribución de la ventilación en pacientes

intubados en ventilación mecánica controlada."

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo
establecido en el protocolo autorizado por el Comité de Ética de
Investigación Clínica

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de los
Dres.

Germán Peces Barba

Arnoldo Santos Oviedo

María del Pilar Carballosa de Miguel

Alba Naya Prieto

Itziar Fernández Ormaechea

Laura Álvarez

Ainhoa izquierdo

Chema Milicua

Ánxela Vidal

Natividad Árias como investigadores colaboradores.

En Madrid a 2 de Mayo de 2019

Firmado: Sarah Heili

:



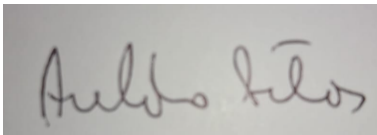
Investigador principal

Investigadores Colaboradores

Germán Peces barba



Arnoldo Santos Oviedo



Pilar Carballosa de Miguel



Alba Naya Prieto



Itziar Fernández ormaechea

A handwritten signature in black ink on a light gray background. The signature is stylized, starting with a large 'I' and ending with a long, sweeping horizontal stroke.

Laura Álvarez

A handwritten signature in black ink on a blue background. The signature is very stylized and abstract, with a prominent diagonal stroke and several loops.

Ainhoa Izquierdo

A handwritten signature in purple ink. The signature is written in a cursive style, with the name 'Ainhoa Izquierdo' clearly visible.

Natividad Arias

Ánxela Vidal

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Monitorización no invasiva Breath by Breath de la distribución de la ventilación en pacientes intubados en ventilación mecánica controlada.”

CÓDIGO: HETEROPEEP

INVESTIGADOR PRINCIPAL EN LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ:

Dra. Sara Heili Frades.

Jefe Asociado del Servicio de Neumología.

Responsable de la Unidad de Cuidados intermedios Respiratorios.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un estudio de investigación clínica. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea detenidamente esta hoja informativa. El personal implicado en la realización de este estudio estará disponible para aclararle todas las dudas que le puedan surgir en el momento y después de la explicación del estudio. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica con medicamentos correspondiente y se ajusta al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), de Protección de Datos de Carácter Personal, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

¿EN QUÉ CONSISTE ESTE ESTUDIO? JUSTIFICACION Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

A causa de su estado de salud o en relación con un proceso quirúrgico usted ha precisado de la colocación de un tubo en la vía aérea conectado a un **respirador mecánico**. El respirador ayuda al mejor funcionamiento de sus pulmones al ejercer una **presión positiva** sobre los **mismos incluso cuando se están vaciando, impidiendo que se colapsen y ayudando a la oxigenación (PEEP)** Esta PEEP es prescrita o programada por el médico.

Al mismo tiempo, el ventilador registra una serie de datos de manera automática. Sus médicos utilizan estos datos para **monitorizar su evolución y realizar ajustes** en la programación del respirador si es necesario.

Programar estos respiradores puede ser una tarea compleja, en parte debido a que **los pulmones no son necesariamente estructuras regulares**, pueden ser asimétricos o lo que es lo mismo, **heterogéneos**. Esto se debe a que los pulmones se dividen en pequeñas unidades que llamamos alveolos, siendo cada una independiente, pudiendo presentar por tanto necesidades de presurización distintas para un óptimo funcionamiento. Si no se satisfacen de manera adecuada esas necesidades, los alveolos comienzan a atrapar aire, apareciendo la PEEP-I, causante de un aumento de trabajo respiratorio y de mala adaptación al respirador; o por el contrario, pueden generarse daños si se sobrepasan esas necesidades de presión. Es lo que llamamos barotraumas, una complicación grave en ventilación mecánica.

A día de hoy, los médicos no disponen de medios a pie de cama para poder saber cuánto de regular o irregular es su pulmón. La PEEP

El grupo de investigación de este estudio **ha diseñado un sistema**, ya validado en animales, que de un **modo no invasivo permite conocer con precisión esta circunstancia de homogeneidad o heterogeneidad**

pulmonar y de este modo, mejorar la asistencia que le da el respirador artificial

Creemos que el mejor conocimiento de esta heterogeneidad pulmonar, **permitiría estabilizar la función de sus pulmones más rápido y aumentar la seguridad durante la ventilación artificial**, al poder programar el respirador de una manera más dirigida y personalizada.

QUÉ LE PASARÁ SI DECIDE NO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Su participación en este estudio es totalmente **voluntaria**. Usted puede rechazar participar en este estudio o bien interrumpir su participación en él, en cualquier momento. Esto no supondrá una pérdida de los beneficios a los que tenía derecho antes de incorporarse al estudio, y será tratado según la práctica habitual para su enfermedad. Además, el médico del estudio puede suspender este estudio o su participación en él, sin solicitar su consentimiento, si así lo considera oportuno para su bienestar.

¿EN QUÉ CONSISTE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Si su médico comprueba que cumple con los requisitos para participar y tras haber recibido la información suficiente usted ha decidido participar, le pediremos que de su consentimiento por escrito. Si en el momento de incluirle en el estudio usted no estaba en condiciones de consentir debido a su estado de salud, un familiar o persona cercana habrá consentido por usted, y tan pronto como sea posible se le solicitará que ratifique este consentimiento o se retire del estudio según su deseo.

Su participación consistirá en **consentir en que se recoja la información relevante de su historia clínica previa, así como datos de su estado de salud actual y aquellos derivados de la monitorización rutinaria en UCI y los necesarios para el propio proyecto de investigación**. Concretamente: la saturación de oxígeno en sangre, frecuencia respiratoria, presiones en el tubo endotraqueal y CO₂ espirado; Presión de oclusión al final del flujo espiratorio, aproximación al nivel de PEEP-I por dilución del capnograma.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS Y RIESGOS POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Es posible que su participación en este estudio no suponga un beneficio directo para usted si su pulmón está sano. Sin embargo, este estudio puede contribuir a un mejor conocimiento de la homogeneidad del pulmón en pacientes como usted. Su participación en este estudio no supone tampoco ningún riesgo, ya que no se va a modificar en nada su tratamiento ni sus cuidados por motivo del estudio, sólo se realizarán mediciones habituales de mecánica respiratoria..

ASPECTOS ECONÓMICOS

Los investigadores participantes en el estudio no recibirán compensación económica alguna. Este estudio no supondrá ningún gasto extraordinario para usted, y tampoco recibirá compensación económica por participar.

PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados del estudio se harán públicos, según alguno de los cauces aceptados por la comunidad científica, manteniendo en todo caso la confidencialidad y derechos de los participantes.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que la información que pueda identificarle estará debidamente protegida, solamente el IP del estudio o sus colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de requerimiento legal.

Tanto el Centro como el IP como responsable del tratamiento de sus datos, por tanto, se comprometen al cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), de Protección de Datos de Carácter Personal, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Así como a cualquier normativa vigente y aplicable.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países pertenecientes o no, a la Unión Europea, donde las respectivas legislaciones no sean tan estrictas y seguras como la legislación en España. No obstante, debe saber que en ningún caso estos datos contendrán información que le pueda identificar directamente. En el caso de que se produzca esta transferencia, la misma será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas. El IP se compromete, por un lado, a instaurar las medidas necesarias para garantizar que la transferencia de esta información tenga el mismo nivel de protección de datos que exige la legislación en España, y por otro, a que el investigador receptor de esta

información suscriba un acuerdo por medio del cual se obligue a cumplir con las exigencias legales que la normativa antes mencionada en materia de protección de datos exige para el tratamiento de este tipo de información.

Podrá ejercer sus Derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al equipo investigador del estudio o al Delegado de Protección de Datos (DPO) del Centro a través de la siguiente dirección de correo electrónico:

alba.naya@fjd.es En caso de solicitar la eliminación de los datos, se hará desde el momento de la solicitud, pero no se pueden eliminar obtenidos antes de la revocación ni los generados durante la investigación. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia Española de Protección de Datos si no quedara resuelta adecuadamente su solicitud.

Si usted precisa mayor información sobre este estudio puede contactar con el Investigador principal del proyecto, la **Dra. Sara Heili, del Servicio de Neumología en el teléfono: 915484000, ext 8-63059.**

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO PARA EL PARTICIPANTE

**TÍTULO DEL ESTUDIO: “Monitorización no invasiva Breath by Breath
de la distribución de la ventilación en pacientes intubados en
ventilación mecánica controlada.”**

CÓDIGO: HETEROPEEP

INVESTIGADOR PRINCIPAL EN LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ: Dra. Sara
Heili Frades. Jefe Asociado del Servicio de Neumología. Responsable de la
Unidad de Cuidados intermedios Respiratorios. Hospital Universitario
Fundación Jiménez Díaz

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (Nombre del
investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO PARA EL
FAMILIAR/REPRESENTANTE**

**TÍTULO DEL ESTUDIO: “Monitorización no invasiva Breath by Breath
de la distribución de la ventilación en pacientes intubados en
ventilación mecánica controlada.”**

CÓDIGO: HETEROPEEP

INVESTIGADOR PRINCIPAL EN LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ: Dra. Sara Heili
Frades. Jefe Asociado del Servicio de Neumología. Responsable de la Unidad de
Cuidados intermedios Respiratorios. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Yo (nombre y apellidos).....,
quien actúa en representación de....., en calidad
de.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (Nombre del
investigador)

Comprendo que la participación de mi representado es voluntaria.

Sé que se mantendrá en secreto la identidad de mi representado y que se le
identificará mediante un código en los documentos del estudio.

Comprendo que mi representado puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para la participación de mi representado en el
estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos de mi
representado en las condiciones detalladas en la hoja de información

Firma del familiar o representante	Firma del investigador
Fecha: ____/____/____	Fecha: ____/____/____

ANEXO 3

Solicitud De Consentimiento Del Comité De Ética Animal:

1. PROPUESTA DE PROYECTO O ACTIVIDAD⁸²

Título	Monitorización de la respuesta a la terapia con óxido nítrico en el síndrome de distrés respiratorio agudo	Fecha inicio	01/08/2019
		Fecha final	31/05/2020
Investigador Principal	Germán Peces-Barba Romero		
Propuesta de proyecto Resumen	<p>El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es la forma más severa de insuficiencia respiratoria. Conlleva una mortalidad alrededor del 35% y requiere la mayoría de las veces ventilación mecánica para su tratamiento. Actualmente el pilar para su tratamiento se basa en limitar el daño que produce dicha ventilación mecánica mediante la limitación de la distensión alveolar excesiva en espiración y el cierre y apertura cíclicos de los alvéolos. Aparte de esto, se han intentado algunas aproximaciones terapéuticas farmacológicas atacando diversos aspectos de la fisiopatología del SDRA pero hasta el momento no han sido exitosas. Una de estas es la terapia con óxido nítrico inhalado (iNO) la cual es muy prometedora al influir sobre dos aspectos muy importantes en la fisiopatología del SDRA: 1) Mejora el intercambio gaseoso y 2) Disminuye la presión arterial en la circulación pulmonar. Se ha demostrado que el efecto del SDRA sobre la circulación pulmonar tiene relación con el pronóstico de los pacientes. En este estudio se propone evaluar una serie de herramientas de monitorización con el fin de determinar su aplicabilidad en la detección temprana de los pacientes que responden o no a la terapia con iNO. La información obtenida de este estudio se espera utilizar para la creación de herramientas de predicción de respuesta clínica y algoritmos de manejo. Se espera que al utilizar dichas herramientas y algoritmos se mejore las condiciones en las que se aplica la terapia con iNO en pacientes con SDRA y por consiguiente se mejore el pronóstico de estos pacientes.</p>		
Objetivos⁸³	1. Evaluar herramientas de monitorización durante la terapia con iNO.		
Importancia de la Investigación	<p>Explicar los beneficios científicos de este trabajo en el avance en el conocimiento, o en el bien para la sociedad:</p> <p>Se espera que los conocimientos generados durante esta investigación tengan repercusión final sobre el pronóstico de los pacientes con SDRA. Aunque el estudio planteado es en animales (cerdos) la información obtenida de estos se considera una representación aceptable de la respuesta que se puede esperar en humanos en las condiciones planteadas en el estudio. De igual manera las herramientas de monitorización que se utilizarán serán muy similares a las que se puede utilizar en la práctica clínica. De esta manera se espera que con los resultados obtenidos se puedan generar algoritmos muy cercanos a los que se pueden evaluar en la práctica clínica. Dichos algoritmos pueden ser útiles para mejorar la aplicación de la terapia con iNO y se espera que esto repercuta en resultados claros como disminución de los días de estancia hospitalaria (lo cual puede relacionarse con disminución de los costos asociados con el tratamiento del SDRA) y aumento de la supervivencia de los pacientes. Por otro lado el desarrollo de algoritmos de monitorización y manejo puede ayudar a la realización de una práctica clínica más ordenada y de mejor calidad lo cual favorece tanto al paciente y al personal sanitario como a las instituciones.</p>		

Documento B**MEMORIA DE CONTENIDOS (según Anexo X del RD 53/2013: elementos a los que se refiere el art. 33.1)****1. IDENTIFICACIÓN DEL USUARIO Y ESTABLECIMIENTO EN EL QUE SE LLEVARÁN A CABO LOS PROCEDIMIENTOS INCLUYENDO NÚMERO DE REGISTRO**

Germán Peces-Barba Romero. Quirófano experimental del IIS-FJD

2. RESPONSABLE DEL PROYECTO INDICADO EN EL ART. 32.3 DEL RD

Germán Peces-Barba Romero

3. Vº Bº DEL RESPONSABLE ADMINISTRATIVO DEL USUARIO**DOCUMENTOS QUE SE ADJUNTAN**

<input type="checkbox"/> Copia Proyecto	<input type="checkbox"/> Publicaciones, nº: 2	<input type="checkbox"/> Procedimiento animal publicado o validado
<input type="checkbox"/> Otros (especificar):		

4. RELEVANCIA Y JUSTIFICACIÓN DE LO SIGUIENTE:

- a) **Utilización de animales, incluyendo su origen, nº estimado, especies y etapas de la vida** (incluidos los modificados genéticamente)

Descripción y número de animales por cada grupo (incluidos los grupos controles y las formas fetales)									
Grupo	Especie	Cepa/raza/línea	Sexo	Edad (d,m,a)	Peso	Procedencia	Nº por exp	Nº exps	Nº Total
A	Sus scrofa	Large white		6-8 sem	35 k	Ángel Roperó	1	28	28
B									!Marca dor no definid o, NPORE XPER
C									!Marca dor no definid o, NPORE XPER
D									!Marca dor no definid o, NPORE XPER
E									!Marca dor no definid o, NPORE XPER

F									!Marca dor no definid o, NPORE XPER
G									!Marca dor no definid o, NPORE XPER
H									!Marca dor no definid o, NPORE XPER
I									!Marca dor no definid o, NPORE XPER
J									!Marca dor no definid o, NPORE XPER

Si la procedencia de los animales es de origen externo, indicar el medio de transporte	Trasporte reglamentario de animales
--	-------------------------------------

DATOS DE LAS MODIFICACIONES GENÉTICAS (si procede)

Nombre de la línea modificada	Modificación / Fenotipo	Severidad

Cualquier línea añadida con posterioridad en el proyecto será clasificada como severa hasta que no se observe dolor, sufrimiento y daño en los animales durante el primer año de vida.

- b) **PROCEDIMIENTOS**(Procedimiento: La utilización invasiva o no invasiva de un animal para fines experimentales u otros fines científicos, cuyos resultados predecibles o impredecibles, o con fines educativos que dicha utilización pueda causarles un nivel de dolor, sufrimiento, angustia o daño prolongado, equivalente o superior al causado por la introducción de una aguja conforme a la buena práctica veterinaria.) **Describir cada uno de los Procedimientos que se realizarán dentro del proyecto de Investigación.**

Título del Proyecto: Monitorización de la respuesta a la terapia con óxido nítrico en el síndrome de distrés respiratorio agudo	Duración: 24 meses
<input type="checkbox"/> Adscripción a un Procedimiento autorizado. Referencia:	

<input type="checkbox"/> Nuevo. Breve descripción de cada procedimiento (P) que se realiza en el Proyecto, indicando, en su caso, la frecuencia de cada uno: P1: Anestesia-sedación-relajación realizada desde el inicio y con mantenimiento hasta el final de cada serie de experimentos. Drogas acumuladas para 24 horas: Suero salino fisiológico para mantenimiento de la vía (2500 ml); Fentanilo 1,2 mg; Midazolam 300 mg; Ketamina 1000 mg; Esmerón 500 mg P2: Intubación orotraqueal según procedimiento habitual por veterinario, conexión al respirador. P.2.: P2.b: Colocación de dispositivos de monitorización: - Electrodos externos para monitorización de electrocardiograma continuo. - Pulsioxímetro. - Catéter intravascular en arteria femoral derecha para monitorización de presión arterial, gasto cardiaco y parámetros derivados mediante monitori PICCO. Igualmente se utilizará esta arteria para la toma de gases arteria. - Catéter multiluz en vena yugular derecha. Para monitorización de presión venosa central y administración de medicamentos. - Catéter Swan-Ganz según procedimiento habitual por veterinario o intensivista para monitorizar la presión arterial pulmonar y para la toma de muestras para gasometría venosa central. - Colocación de cinturón alrededor del tórax para monitorización mediante bioimpedancia eléctrica. - Colocación de Sensor en extremo proximal del tubo endotraqueal para monitorización de capnografía y mecánica respiratoria. - Colocación catéter esofágico para monitorización de presión esofágica. P2.C: Fibrobroncoscopia, lavado broncoalveolar y Colocación de catéter para monitorización invasiva de la presión en la vía aérea. P2.D. Maniobra de homogenización de la historia pulmonar P3: Inicio del modelo de SDRA mediante administración continua de lipopolisacárido intravenoso. Dosis inicial 40mcg/kg/h por dos horas luego continuar a 10mcg/kg/h por 20 horas. P3.B: Grupo control A: Con P1, P2 y P3 idénticos, se iniciará administración de iNO a las 4 horas (2 horas después de la reducción de la dosis de lipopolisacárido) de inicio del lipopolisacárido a una dosis de 40ppm durante 20 horas. P3.C: Con P1, P2 y P3 idénticos, pero sin tratamiento con iNO. P3.D: Tras realizar las mediciones de P3.C Inducción de broncoconstricción mediante inhalación de metacolina (MCh) de una solución de 100 g / ml en solución salina mediante nebulizador ultrasónico (Servo Ultra Nebulizer, Siemens Model 6302 595 E400E, Erlangen, Alemania, tamaño de partícula (4 m) yajustado para mantener la duplicación de la presión pico de la vía aérea durante las mediciones. P4. Mediciones: Cada hora: Registro de presión arterial, presión venosa central presión de arteria pulmonar, frecuencia cardiaca, mecánica respiratoria y saturación arterial. Presión invasiva de la vía aérea. Cada 4 horas: registro de bioimpedancia junto con administración de 7cc de suero salino hipertónico para medición de perfusión pulmonar. Gases arteriales y venosos centrales. Administración de 10 cc suero salino frío para medición de gasto cardiaco. P4: Al final de las 20 horas totales con el LPS se realizará las mediciones finales se retirará el catéter de presión invasiva de la vía aérea y se procederá a realizar una nueva fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar. P5: Después de P4 se procederá a la eutanasia del animal mediante administración de una sobredosis de tiopental sódico. P6. Se realizará necropsia y toma de muestras de diferentes órganos. El animal será recogido por los servicios autorizados por la autoridad competente cumpliendo el RD.				Duración P1: 1-2 h Duración P2: 60 min Duración P3: 4 h Duración P4: 1h Duración P5: 30 min Duración P6: 30 min
Severidad esperada del procedimiento (ver anexo I)				
Procedimiento	Leve	Moderado	Severo	Sin recuperación
P1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
P4	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
P6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

METODOLOGIA				
Inoculaciones				
Muestra ó Producto / Concent. / Medio	Vía	Cantidad	Frecuencia	

Fentanilo	i.v.	1.2 mg	Infusión continua 24	
Midazolam	i.v.	300mg	Infusión continua 24h	
Ketamina	i.v.	1000 mg	Infusión continua	
Esmerón	i.v.	50 mg	Puntual	
Suero salino fisiológico	i.v.	2000 ml	Infusión continua	
Lipopolisacárido	i.v.	10 mg	Infusión continua	
Óxido Nítrico	inhhalado	40 ppm	Inhalación continua	
Extracciones				
Muestra	Vía	Cantidad	Frecuencia	
Sangre arterial	Arteria femoral	2ml	12	
Sangre venosa	Arteria pulmonar	2ml	12	

5. APLICACIÓN DE MÉTODOS PARA REEMPLAZAR, REDUCIR Y REFINAR EL USO DE ANIMALES EN PROCEDIMIENTOS

Justificación de la necesidad de utilización de animales	
¿Existe un método alternativo?	<p>Explicar Otros motivos (especificar):</p> <p>Para la toma de las mediciones planeadas y que estás puedan ser extrapoladas al contexto clínico es necesario crear condiciones similares a la de este. En particular el SDRA afecta de manera simultánea el sistema respiratorio y circulatorio siendo muy difícil la simulación de la respuesta del individuo a las medidas terapéuticas. Por lo tanto actualmente no existe un método alternativo por el que se pueda obtener la información buscada mediante estos experimentos.</p> <p>Si se cree que no existen métodos alternativos, explicar cómo ha llegado a esa conclusión</p>
Justificar el número de animales que se va a utilizar (Cumplimentación obligatoria)	<p>Explicar claramente y con justificación estadística la necesidad del número de animales de cada experimento y la razón del número de experimentos incluyendo la justificación del origen, especie y etapa de la vida.</p> <p>Se realizarán dos pilotos para optimización del modelo.</p> <p>Se asignarán 10 animales a cada rama del estudio (iNO y control). Basándonos en uno de los parámetros principales a estudiar como es la resistencia vascular pulmonar la cual en estudios previos con lipopolisacárido ha presentado una disminución desde aproximadamente 1400 (1000-2067) a 659 (533-743) con la administración de iNO se necesitaría al menos 6 animales por grupo para encontrar diferencias significativas con un error tipo alfa del 5% y un poder del 80%. Sin embargo, también se ha reportado una respuesta variable al iNO (con aproximadamente 10% de animales no respondedores) por lo que se estiman 2 animales más por grupo teniendo en cuenta esto. Además, se asignarán dos animales más a cada grupo por la gran cantidad de parámetros a medir provenientes de varios sistemas de monitorización y la repetición longitudinal de estas medidas a lo largo del experimento.</p>
Estimación número total de animales del proyecto (incluida la cría de líneas)	28

6. USO DE ANESTÉSICOS, ANALGÉSICOS Y OTROS MEDIOS PARA ALIVIAR EL DOLOR

Descripción Analgésicos/Nombre y Concentración	Dosis, Vía y Frecuencia	Nº veces Total
Descripción de Anestésicos/ Nombre y Concentración		

Fentanilo	1,2 mg	Dosis totales acumuladas en experimento de 24 h de duración
Midazolam	300 mg	
Ketamina	1000 mg	
Esmerón	50 mg	

7. MEDIDAS CORRECTORAS PARA REDUCIR EL DOLOR, EVITAR Y ALIVIAR CUALQUIER FORMA DE SUFRIMIENTO DE LOS ANIMALES A LO LARGO DE TODA SU VIDA, CUANDO PROCEDA

Si no se realiza eutanasia, actuación para reducir el sufrimiento a lo largo del resto de su vida:	Eutanasia al finalizar cada experimento
--	---

8. USO DE PUNTOS FINALES HUMANITARIOS

Criterios de punto final humanitario o de finalización anticipada del estudio o de la eutanasia anticipada del animal, adaptado a los procedimientos que se realizan
<p>Explicar detalladamente: Al finalizar cada experimento el animal será eutanasiado manteniendo la sedación profunda y administrando una sobredosis de tiopental sódico. El animal será recogido por los servicios autorizados por la autoridad competente cumpliendo el RD. El modelo que se realizará (inducción SDRA por administración de lipopolisacárido intravenoso) es capaz de producir en algunos casos gran inestabilidad en el animal principalmente en el sistema cardiovascular. Esto se vigilará atentamente y ante la presencia arritmias frecuentes, requerimiento de dosis altas de vasoactivos, desadaptación de la ventilación mecánica o livideces mantenidas se procederá a la interrupción del experimento y la eutanasia adelantada del animal.</p>
<p>Destino final de los animales</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>: Eutanasia al finalizar cada experimento</p> <p><input type="checkbox"/> Recuperación</p> <p><input type="checkbox"/>:</p>

9. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL O DE OBSERVACIÓN Y MODELO ESTADÍSTICO PARA REDUCIR AL MÍNIMO EL NÚMERO DE ANIMALES UTILIZADOS, EL DOLOR, SUFRIMIENTO, ANGUSTIA Y EL IMPACTO AMBIENTAL, CUANDO PROCEDA

Análisis previsto de los resultados	<p>Describir la estrategia experimental, de observación o modelo estadístico para reducir al mínimo el número de animales y el impacto ambiental cuando proceda:</p> <p>Se plantea un estudio longitudinal con medidas repetidas en el tiempo lo cual ofrece la posibilidad de adquirir diferentes situaciones con el mismo animal. Además la aplicación de modelos estadísticos que incorporan la realización de medidas repetidas permite la obtención de información relacionada con el cambio de una variable y el comportamiento de esta a lo largo del tiempo (y en diferentes situaciones) usualmente con menor la utilización de un menor número de individuos. Además se realizará también la obtención de manera simultánea de información proveniente varios sistemas de monitorización y medición optimizando la necesidad de utilización de cada animal. Se harán comparaciones intragrupo a lo largo del tiempo y también comparando o relacionando las diferentes variables monitorizadas. Además se harán comparaciones entre grupos para ver el comportamiento a lo largo del tiempo y también en diferentes momentos entre las diferentes variables estudiadas.</p>
Protocolo de supervisión de los animales (diario, mensual, momento crítico...)	

10. REUTILIZACIÓN DE ANIMALES Y SU EFECTO ACUMULATIVO SOBRE EL ANIMAL, si procede

No reutilización por la severidad del modelo.

11. PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS EN FUNCIÓN DE SU SEVERIDAD

Tipo de proyecto		
Tipo I <input type="checkbox"/>	Tipo II <input checked="" type="checkbox"/>	Tipo III <input type="checkbox"/>

Tipo I: Aquellos proyectos en los que se dan simultáneamente las tres circunstancias siguientes:

- a) Implican exclusivamente procedimientos clasificados como “sin recuperación”, “leves” o “moderados”.
- b) No utilizan primates.
- c) Se realizan para cumplir requisitos legales o reglamentarios, o con fines de producción o diagnóstico por métodos establecidos.

Los proyectos tipo I podrán ser autorizados por un proceso simplificado y no ser sometidos a evaluación retrospectiva.

Tipo II: Aquellos proyectos en los que se den simultáneamente las circunstancias siguientes:

- a) Implican exclusivamente procedimientos clasificados como “sin recuperación”, “leves” o “moderados”.
- b) No utilizan primates.

Los proyectos tipo II quedarán sujetos al procedimiento de autorización y podrán no ser sometidos a evaluación retrospectiva.

Tipo III: Los proyectos diferentes de los tipos I o II y que no estén sujetos a cláusula de salvaguardia. Los proyectos tipo III quedarán sujetos al procedimiento de autorización y serán sujetos a posteriori a una evaluación retrospectiva.

12. MEDIDAS PARA EVITAR LA REPETICIÓN INJUSTIFICADA DE PROCEDIMIENTOS, EN SU CASO

Se realizará el menor número de experimentos posible para la obtención de información con validez estadística relacionada con el propósito del estudio. Se intentará obtener el mayor número de datos posibles por cada animal. Se utilizarán diferentes herramientas de medida en el mismo experimento.

13.CONDICIONES DE ALOJAMIENTO, ZOOTECNICAS Y DE CUIDADO DE LOS ANIMALES

Estabulación		
Aislamiento (si/no)	Si se aísla (duración y justificación)	
NO		
Método físico de contención (jaula metabólica, cepo...)	Duración	Justificación
Estabulación en box específico individual en las condiciones higiénico sanitarias y de bienestar animal que marca el RD 53/20013	de 2 semanas	
Especificar los requerimientos particulares de manejo (si los hubiera para los animales de este ensayo)		
No existen requerimientos particulares para este estudio.		
Problemas conocidos relacionados con la reproducción y cría de cualquier especie, línea o cepa que se vaya a utilizar en el proyecto		
No procede		
Requiere el presente proyecto la modificación de cualquier parámetro medioambiental del animal		
No procede		

14.MÉTODOS DE EUTANASIA

Describir pormenorizadamente el método de eutanasia aplicado a cada especie, actuación, producto y persona encargada	Tras finalizado el último experimento, el animal será eutanasiado manteniendo la sedación profunda y administrando una sobredosis de tiopental sódico. El animal será recogido por los servicios autorizados por la autoridad competente cumpliendo el RD.
---	--

15.CAPACITACIÓN DE LAS PERSONAS QUE PARTICIPAN EN EL PROYECTO

Nombre	Centro/ Unidad	Cargo o Puesto	G.C.*
Germán Peces-Barba Romero	IIS-FJD	Investigador pral./Responsable	C
Sara Heili	IIS-FJD	Colaborador	
Carlos Castilla	IIS-FJD	Colaborador	
Carlos Carnero	IIS-FJD	Colaborador	
Sandra Pérez Rial	IIS-FJD	Colaborador	
Arnoldo Santos Oviedo	CNIC	Colaborador	

*Grupo de Categoría según RD 53//2013. (E.t.): En trámite, en ese caso indíquese la persona que supervisa la realización del procedimiento

EVALUACIÓN RETROSPECTIVA

El proyecto será sometido a una evaluación retrospectiva si:

- Utiliza Primates.
- Se incluyen procedimientos clasificados como severos.
- La realización de procedimientos que conlleven dolor, sufrimiento o angustia severos para los animales y sea probable que dichos efectos sean prolongados y no puedan ser aliviados, cuando por razones excepcionales y científicamente fundadas, se considere necesaria dicha realización.
- Si es solicitado por el Órgano Habilitado

El plazo de presentación de la evaluación retrospectiva será notificado junto con el Informe Favorable donde se valorará:

- Si se han alcanzado los objetivos del proyecto.
- El daño infringido a los animales, incluidos el número y las especies de animales utilizados, y la severidad de los procedimientos; y
- Cualquiera de los elementos que puedan contribuir a una mejor aplicación del requisito de reemplazo, reducción y refinamiento.

IX BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Macklem PT. Hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 1-2.
- ² Kac M. Probabilistic methods in some problems of scattering theory. *Rocky Mountain J Math* 1974; 4: 511-537.
- ³ Grimby G, Bunn J, Mead J. Relative contribution of rib cage and abdomen to ventilation during exercise. *J Appl Physiol* 1968; 24: 159-66.
- ⁴ Chandra A, Coggeshall JW, Ravenscraft SA, Marini JJ. Hyperpnea limits the volume recruited by positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 911-7.
- ⁵ Lessard MR, Lofaso F, Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 562-9.
- ⁶ Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000; 16: 269-75.
- ⁷ Marchand E, Decramer M. Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 679-92.
- ⁸ Coussa ML, Guerin C, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, et al. Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1711-9.
- ⁹ Brochard L. Intrinsic (or auto-) PEEP during controlled mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2002 ;28:1376–1378
- ¹⁰ Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD* 2010;7:214-28.
- ¹¹ Institut canadien d'information sur la santé. Indicateurs de santé 2008. Page 23."http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/Healthindicators2008_FRweb.pdf.
- ¹² Agence de la Santé Publique du Canada. Les maladies respiratoires au Canada. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2007/lbrdc-vsmrc/mpoc-copd-fra.php>. In: . 2007.

¹³ J.B. Soriano, J. Ancochea, M. Miravittles, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997–2007. *Eur Respir J* 2010; 36: 758–765

¹⁴ Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.

¹⁵ Estrategia en EPOC del sistema nacional de salud. Ministerio de sanidad y política social 2009. Gobierno de España

¹⁶ INE, Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. 2005
[Http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p414&file=inebase&L=0](http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p414&file=inebase&L=0). Ultimo acceso: Abril 2008

¹⁷ Peces-Barba G, Barbera JA, Agusti AGN, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, Jardim J, López-Varela V, Montemayor T, Monsó E y Viejo JL. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(5): 271-81.

¹⁸ Comité de expertos de la SEPAR. Impacto social y económico de la EPOC en España. Estudio macroeconómico. Ed. Bernard Krief. Madrid 1995.

¹⁹ Previsiones demográficas mundiales Revisión de 2006. Departamento de Asuntos Económicos y Sociales División de Población. Naciones Unidas Nueva York, 2007, ST/ESA/SER.A./261/ES.

²⁰ Needham DM1, Bronskill SE, Calinawan JR, Sibbald WJ, Pronovost PJ, Laupacis A. Projected incidence of mechanical ventilation in Ontario to 2026: Preparing for the aging baby boomers. *Crit Care Med*. 2005 Mar;33(3):574-9.

²¹ Angus DC1, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich J Jr; Committee on Manpower for Pulmonary and Critical Care Societies (COMPACCS). Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA*. 2000 Dec 6;284(21):2762-70.

²² Zilberberg MD1, de Wit M, Pirone JR, Shorr AF. Growth in adult prolonged acute mechanical ventilation: implications for healthcare delivery. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1451-5.

²³ Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med* 1995 21:522–536

²⁴ Ranieri VM, Mascia L, Petruzelli V, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic PEEP in COPD patients: effects of ventilator triggering systems. *Intensive Care Med* 1995 21:896–903

-
- ²⁵ Younes M, Kun J, Webster K, Roberts D. Response of ventilator-dependent patients to delayed opening of exhalation valve. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:21–30
- ²⁶ Herrero Huertas J, Laso Del Hierro F, Peláez Castro F, Plaza Moreno C, Ampuero López A, Carballosa de Miguel MDP, Heili Frades S, Peces-Barba Romero G. The Importance of Highly Specific Management in Prolonged Weaning. *Arch Bronconeumol*. 2019 Aug;55(8):443-444.
- ²⁷ Smith TC, Marini JJ. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. 1998 *J Appl Physiol* 65:1488–1499
- ²⁸ Petrof BJ, Legar. M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 1990. *Am Rev Respir Dis* 141:281–289
- ²⁹ Pesce C, Brienza N, Ippolito E, Pomo V, Fiore T, Gottfried S, Brienza A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:5–13
- ³⁰ Lessard MR, Lofaso F, Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151:562–569.
- ³¹ Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:1069–1076
- ³² Pride NB, Permutt S, Riley RL, Bromberger-Barnea B. Determinants of maximal expiratory flow from the lung. *J Appl Physiol*. 1967;23:646-62
- ³³ Lung-function testing in chronic obstructive pulmonary disease. En: Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B, editors. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd.; 2007. p. 256-69.
- ³⁴ Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc*, 3 (2006), pp. 176-9
- ³⁵ Leith DE, Brown R. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur Respir J*, 13 (1999), pp. 468-72
- ³⁶ Gelb AF, Williams AJ, Zamel N. Spirometry: FEV1 vs FEF25-75 percent. *Chest*, 84 (1983), pp. 473-4

³⁷ Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J*, 9 (1996), pp. 2640-9

³⁸ Leith DE, Brown R. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur Respir J*, 13 (1999), pp. 468-72

³⁹ O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (2001), pp. 770-7

⁴⁰ O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 3 (2006), pp. 180-4

⁴¹ Blanch L, Bernabé F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2005 Jan;50(1):110-23; discussion 123-4.

⁴² Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J*, 1996; 9 : 2640-9

⁴³ Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med*, 119 (2006), pp. S21-S31

⁴⁴ Nucci G, Mergoni M, Bricchi C, Polese G, Cobelli C, Rossi A: On- line monitoring of intrinsic PEEP in ventilator-dependent patients. *J Appl Physiol* 2000, 89: 985-995

45

⁴⁶ Stegmaier PA, Zollinger A, Brunner JX, Pasch T: Assessment of pulmonary mechanics in mechanical ventilation: effects of imprecise breath detection, phase shift, and noise. *J Clin Monit Comput* 1998, 14: 127-134

⁴⁷ Pride NB, Macklem PT. Lung mechanics in disease. En: Fishman AP, Macklem PT, Mead J, editors. *Handbook of physiology. The respiratory system*. Bethesda: Am Physiol Soc, 1986; p. 659-92.

⁴⁸ A. Morante Valle. Cambios en la auto-PEEP durante la ventilación mecánica relacionados con la frecuencia respiratoria según el análisis de la constante de tiempo. *Med Intensiva* 2004;28(4):185-92

⁴⁹ Nguyen Q-T, Pastor D, L'Her E. Automatic detection of AutoPEEP during controlled mechanical ventilation. *BioMedical Engineering OnLine*. 2012; 11:32.

⁵⁰ Bellani G, Coppadoro A, Patroniti N, Turella M, Arrigoni Marocco S, Grasselli G, Mauri T, Pesenti A. Clinical Assessment of Auto-positive End-expiratory Pressure by Diaphragmatic Electrical Activity during Pressure Support and

Neurally Adjusted Ventilatory Assist. *Anesthesiology* 09 ; 2014, Vol.121, 563-571.

⁵¹ Tuxen DV. Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:5–10.

⁵² Peigang Y, Marini JJ. Ventilation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:70–76.

⁵³ Leatherman JW, Ravenscraft SA. Low measured auto-positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation of patients with severe asthma: hidden auto-positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 1996;24:541–546.

⁵⁴ Darioli R, Perret C. Mechanical Controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 385-7.

⁵⁵ S. Heili Frades, M.J. Rodríguez Nieto, N. González Mangado, G. Peces-Barba Romero Técnicas de función respiratoria en el estudio de la pequeña vía aérea. Un modelo de Fractal. *Revista De Patología Respiratoria* 2005 vol. 8 nº 2 :169-175

⁵⁶ Lumb AB, Pear RG. Carbon dioxide. En: Falm P, Andjelkovic N, editors. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 6th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Ltd; 2005.

⁵⁷ Cheifetz I, Myers TR. Should every mechanically ventilated patient be monitored with capnography from intubation to extubation? *Respir Care.* 2007;52:423-38.

⁵⁸ Krauss B, Hess DR. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2007;50(2): 172-81.

⁵⁹ Fletcher R, Jonson B, Cumming G, et al. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br J Anaesth* 1981; 53:77–88.

⁶⁰ Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE, et al. Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO₂expirograms. *Ann Biomed Eng* 1994; 22:293–306.

⁶¹ Tusman G, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, et al. Capnography reflects ventilation/perfusion distribution in a model of acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:597–606.

⁶² Tusman G, Suarez Sipmann F, Paez G, et al. States of low pulmonary blood flow can be detected noninvasively at the bedside measuring alveolar dead space. *J Clin Monit Comput* 2012; 26:183–190.

⁶³ Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M, et al. Noninvasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO₂ pressure during a passive leg-raising maneuver. *Ann Intensive Care* 2012; 2:9.

⁶⁴ Tusman G, Böhm SH, Suarez-Sipmann F, et al. Lung recruitment and positive end-expiratory pressure have different effects on CO₂ elimination in healthy and sick lungs. *Anesth Analg* 2010; 111:968 – 977.

⁶⁵ Tusman G, Groisman I, Fiolo FE, et al. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2014; 118:137 – 144.

⁶⁶ Taskar V, John J, Larsson A, et al. Dynamics of carbon dioxide elimination following ventilator resetting. *Chest* 1995; 108:196 – 202.

⁶⁷ Robert M. Kacmarek, PhD, RRT; Max Kirmse, MD; Masaji Nishimura, MD; Harald Mang, MD; and William R. Kimball, PhD, MD . The Effects of Applied vs auto-PEEP on Local Lung Unit Pressure and Volume in a Four-Unit Lung Model. *CHEST* 1995; 108:1073-79.

⁶⁸ Non invasive breath by breath determination of the level of intrinsic PEEP. Peces-Barba G, Suarez-Sipmann F, Heili S, Rodríguez-Nieto MJ, Bohm SH, Tusman G. Proceedings of the American Thoracic Society. Volumen 2 Abstracts Issue 2005: A666.

⁶⁹ 19th annual congress ESICM. Barcelona, septiembre 2006 Comunicación: “Novel breath by breath method for quantification of AutoPEEP”

⁷⁰ Certificado de presentación de estudio “Determinación no invasiva del nivel de PEEP Intrínseca respiración a respiración en el XXXVIII congreso nacional SEPAR 11,12,13 y 14 de Junio de 2005.

⁷¹ Heili-Frades S, Suarez-Sipmann F, Santos A, Carballosa MP, Naya-Prieto A, Castilla-Reparaz C, Rodríguez-Nieto MJ, González-Mangado N, Peces-Barba G. Continuous monitoring of intrinsic PEEP based on expired CO₂ kinetics: an experimental validation study. *Crit Care*. 2019 May 29;23(1):192. doi: 10.1186/s13054-019-2430-9.

⁷² Schumann S, Goebel U, Haberstroh J, Vimlati L, Schneider M, Lichtwarck-Aschoff M, Guttman J. Determination of respiratory system mechanics during inspiration and expiration by FLOW-controlled EXpiration (FLEX): a pilot study in anesthetized pigs. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(1):19–28.

⁷³ Mancebo J, Albaladejo P, Touchard D, Bak E, Subirana M, Lemaire F, Harf A, Brochard L. Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in patients with dynamic hyperinflation. *Anesthesiology*. 2000 Jul;93(1):81-90.

⁷⁴ Kirakli C, Ozdemir I, Ucar ZZ, Cimen P, Kepil S, Ozkan Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD: a randomised controlled trial SA Eur Respir J. 2011 Oct;38(4):774-80

⁷⁵ S. Heili Frades, M.J. Rodríguez Nieto, N. González Mangado, G. Peces-Barba Romero Técnicas de función respiratoria en el estudio de la pequeña vía aérea. Un modelo de Fractal Rev Patol Respir 2005; 8(2): 169-175

⁷⁶ Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. San Francisco. Freeman Press: 1982.

⁷⁷ Glenny RW, Robertson HT, Yamashiro S, Bassingthwaighe JB. Applications of fractal analysis to physiology. J Appl Physiol 1991; 70: 2351-67.

⁷⁸ Petty TL. Robust Design of the Lung*: Fractal Patterns and Capillary Independence. 40Th Annual Aspen Lung Conference: Biology & Pathobiology Of The Lung Circulation. Chest 1998; 114: 16S-17S.

⁷⁹ Verbanck S¹, Paiva M, Schuermans D, Malfroot A, Vincken W, Vanderhelst E.
Acinar and conductive ventilation heterogeneity in severe CF lung disease: back to the model. Respir Physiol Neurobiol. 2013 Aug 15;188(2):124-32.

⁸⁰ Nickerson JI, Drazic M Young's Modulus And Breaking Strength Of Body Tissues. Techn Docum Rep No. Amrl-Tdr-64-23..Amrl Tr. 1964 Mar:1-11.

⁸¹ Greenblatt EE, Butler JP, Venegas JG, Winkler T. Pendelluft in the bronchial tree.
J Appl Physiol (1985). 2014 Nov 1;117(9):979-88.